

Національний технічний університет України
«Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»
Міністерство освіти і науки України

Національний технічний університет України
«Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»
Міністерство освіти і науки України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ПОЛЮДОВ АНТОН ОЛЕКСАНДРОВИЧ

УДК 547.738.1:544.127:661.12:661.77:615.2

ДИСЕРТАЦІЯ

«ФУНКЦІОНАЛІЗОВАНІ ЦИКЛІЧНІ СУЛЬФОНАТИ»

161 – Хімічні технології та інженерія

16 – Хімічна та біоінженерія

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

_____ /Полюдов А.О./

Науковий керівник
ФОКІН Андрій Артурович
доктор хімічних наук, професор

КИЇВ – 2026

АНОТАЦІЯ

Полюдов А.О. Функціоналізовані циклічні сульфонати. - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 161 Хімічні технології та інженерія (галузь знань 16 Хімічна та біоінженерія). – Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського» Міністерства освіти і науки України, Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського» Міністерства освіти і науки України, Київ – 2026.

Дисертаційна робота присвячена розробці методу синтезу циклічних сульфонатів та їх похідних, дослідженню кето-енольної таутомерії вихідних β -кето- γ -сультонів та біологічної активності отриманих сполук. За основу було обрано реакції карбаніонну сульфонат-сультонамід внутрішньомолекулярну циклізацію (*CSIC* - реакцію) гідроксиестерів.

Обрано біоізостерні похідні для кетолактонів, що входять до складу природних біологічно-активних сполук для подальших досліджень на предмет наявності біологічної активності.

Розроблено препаративний метод синтез β -кето- γ -сультонів шляхом внутрішньомолекулярної конденсації *сульфа*-Дікмана використовуючи *трет*-бутилат калію (або гідрид натрію) в середовищі ТГФ (ДМФ). Отримано ряд сультонів з 2-6 спіроциклічними замісниками та диметилзаміщений сультон з виходами 28-74%.

Розроблено препаративний метод синтезу відповідних сультонів з 0,5 кг вихідних естерів гідроксикислот.

Запропоновано та науково обґрунтовано принципову технологічну схему отримання функціоналізованих сультонів **1a,c**, яка базується на двоетапному процесі *O*-мезилування гідроксиестерів з наступною внутрішньомолекулярною конденсацією *сульфа*-Дікмана. Розроблене апаратурне оформлення передбачає використання емальованих реакторів із сорочками охолодження, що забезпечують

стабільне підтримання температурного режиму до -15°C під час інтенсивних екзотермічних стадій дозування мезилхлориду та *трет*-бутилату калію. Технологічне рішення включає систему інертизації азотом (0,4 МПа), вакуумну фільтрацію (0,02 МПа) та диференційоване відведення абгазів, що дозволяє успішно масштабувати процес до препаративних завантажень (від 0,5 кг) зі збереженням високої чистоти цільових продуктів (98,5%) та сумарним виходом на рівні 75-82%.

Досліджено термодинамічний профіль таутомерних форм сультонів, в тому числі енергії Гіббса, геометричні параметри (валентні кути) та енергії НОМО та LUMO, та інші параметри таутомерів, використовуючи такі методи як, дослідження РСМ моделі сольватації; дослідження величин дипольного моменту та поляризованості; дослідження специфічної сольватації; дослідження зміни напруженості; проведення експерименту з істинної рівноваги; дослідження зсуву рівноваги в середовищі ДМСО.

Запропоновано та обґрунтовано механізм ДМСО-опосередкованої таутомеризації досліджуваних β -кетогамма-сультонів. Припущено, що процес енолізації протікає за участю молекули розчинника (ДМСО) як бінкціонального каталізатора, що виконує роль «протонного містка». Механізм включає стадію формування Н-зв'язаного комплексу, депротонування C5-центра з утворенням розділеної іонної пари та подальшу регенерацію розчинника з фіксацією енольної форми. Доведено, що специфічна сольватація молекулами ДМСО знижує енергетичний бар'єр депротонування, забезпечуючи швидке встановлення таутомерної рівноваги та стабілізацію енолів у розчині.

Досліджено вплив замісника у 3-му положенні на здатність сполук до таутомеризації фізико-хімічними та комп'ютерними методами. Доведено, що зі збільшенням напруженості замісника – здатність до таутомеризації зміщується у бік кетонної форми сультону.

Проведено біологічні дослідження на наявність протипухлинних властивостей у отриманих сультонах *in vitro* та *in silico* методами. На клітинах лінії MDA-MB-231 тричі негативного раку молочної залози та незлоякісні ендотеліальні

клітини аорти миші (МАЕС). Було доведено, що сполуки проявляють антикарценогенну активність (відсоток гибелі злоякісних клітин складає близько 50%), що було також доведено проведеним молекулярним докінгом. Як біологічні мішені було обрано набір добре досліджених онкогенних рецепторів, а саме: 4AQ3 (Bcl-2-like protein 1); 4YC6 (Cyclin dependent kinase 1, CDK 1); 3UG2 (Epidermal growth factor receptor, EGFR); 4GL7 (Aromatase (estrogen synthetase), CYP19A1); 1X7R (Estrogen receptor alpha, NR3A1); 3KRR (Janus kinase 2, JAK2); 4ASD (Vascular endothelial growth factor, VEGFR-2). Отримані значення показали високу афінність синтезованих сульфонів по відношенню до вищезазначених рецепторів.

Проведені функціоналізації сульфонатів з електрофільними та нуклеофільними реагентами та досліджено вплив структури сультону на хімічну активність відповідних сполук в реакціях.

При взаємодії сультонів з реагентом Віттіга для диметилзаміщеного сультону було отримано 2 продукти – Віттіга та ацилювання, який є неспецифічним для даної взаємодії. На відміну від попереднього, циклопропілзаміщений сультон утворює тільки один продукт – продукт Віттіга. Така різниця може бути пов'язана із стереохімічним впливом замісника в положенні "5".

Вивчаючи взаємодію сполук з аніліном в середовищі толуену при кип'ятінні спостерігалось утворення феніленамінове похідне сультонів. Крім того, карбо- та гетероелектрофіли легко реагують з метиленовим фрагментом кетосультонів, активованим електроноакцепторною групою (EWG), утворюючи відповідні продукти з помірним або хорошим виходом.

Встановлено, що взаємодія досліджуваних субстратів із фенілізоціанатом (PhNCO) у присутності 1,8-дізабіцикло[5.4.0]ундец-7-єну (DBU) як каталізатора призводить до формування продуктів С-ацилювання - відповідних анілідів. Запропонований методичний підхід дозволяє ефективно функціоналізувати сультоновий цикл, вводячи фармакофорні амідні фрагменти з високими виходами.

Показано, що конденсація β -кето γ -сультонів із диметилформаміддиметилацеталем (DMF-DMA) при нагріванні у метанолі забезпечує отримання похідних (диметиламіно)метилідену. Дана трансформація

дозволяє модифікувати структуру шляхом введення екзоциклічного енамінового фрагмента, що відкриває широкі можливості для подальшого дизайну поліконденсованих гетероциклічних систем на основі сультонного ядра

Дослідження процесу бромовання сультонів N-бромсукцинімідом (NBS) у киплячому CCl_4 проходило легко та призводило до утворення дибромідів. Спроби виділити моноброміди не дали позитивного результату: стехіометричні еквіваленти реагентів спричинили утворення суміші диброміду, вихідного кетосультону та слідів нестабільного моноброміду.

Кетосультони легко брали участь в азосполученні з *in situ* утвореним *n*-толїлдіазоній ацетатом, утворюючи продукти, які існують у вигляді *E*-кетогідразонів.

Шляхом реакції трансамінування синтезовано серію нових похідних **20a-d**, структура яких поєднує сультонний цикл із залишками первинних та вторинних амінів. Дизайн цільових структур базувався на концепції створення незворотних ковалентних інгібіторів, що реалізовано через введення у молекулу електрофільної бензилфлуоросульфонільної групи. Даний фрагмент, згідно з сучасними трендами розробки біоактивних сполук, здатен забезпечувати специфічну взаємодію з нуклеофільними залишками амінокислот у активних центрах ферментів.

Проведено комплексне скринінгове дослідження біологічної активності синтезованих сполук за допомогою методів *in vitro* та *in silico*. Встановлено, що отримані сультони виявляють виражену антиканцерогенну спроможність щодо лінії клітин MDA-MB-231 (тричі негативний рак молочної залози), демонструючи рівень інгібування проліферації злоякісних клітин на рівні 50%. При цьому, на моделі незлоякісних ендотеліальних клітин аорти миші (MAEC), сполуки продемонстрували прийнятний профіль безпеки, що вказує на їхню селективність.

Результати біологічних випробувань було підтверджено методами молекулярного моделювання. За допомогою молекулярного докінгу доведено високу термодинамічну ймовірність утворення комплексів із кіназою 6FYV (CDC-like kinase 4), що пояснює механізм їхньої цитотоксичної дії. Додатково, за допомогою *in silico* аналізу, розширено межі потенційного терапевтичного

застосування синтезованих об'єктів. Зокрема, виявлено високу афінність сультонів до біомішеней нейрохімічного профілю: 2XFU (моноаміноксидаза В) та 8ORA (декарбоксилаза *L*-ароматичних амінокислот). Отримані дані дозволяють розглядати синтезовані структури як перспективні мультитаргетні агенти з потенційною нейропротекторною та нейромодуляційною активністю, що відкриває нові можливості для створення препаратів комбінованої дії.

Науково обґрунтовано та впроваджено комплексну лабораторну методику ідентифікації та дослідження нових потенційних "хітів" ("hits") на основі кетосультонів для потреб сучасної медичної хімії. Методологічний підхід базується на стратегії раціонального дизайну шляхом біоізостерної заміни структурних фрагментів відомих біологічно активних сполук із сультоновим циклом, що дозволяє цілеспрямовано модифікувати ліпофільність, розчинність та метаболічну стабільність об'єктів. Ключовою особливістю методики є синергія експериментальних фізико-хімічних методів (^1H , ^{13}C ЯМР, ІЧ та РСД) із прецизійними квантово-хімічними розрахунками, що забезпечує верифікацію енергетичного профілю та відсоткового вмісту окремих таутомерних форм у розчинах різної полярності. Запропонований алгоритм передбачає проведення паралельного віртуального скринінгу (молекулярного докінгу) для кожної з ідентифікованих таутомерних форм із подальшою кореляцією результатів *in silico* та біологічних випробувань *in vitro* на модельних клітинних лініях. Ефективність стратегії підтверджено шляхом вибору сполук із мінімальною енергією зв'язування з рецепторами, що доводить адекватність обраної теоретичної моделі та перспективність використання кетосультонів як структурних шаблонів для створення нових лікарських засобів.

Ключові слова: сультони, сульфонати, онкогенність, рецептор, молекулярний докінг, ТФГ, синтез, біологічна активність, реакційна здатність, таутомерія, РСД

ABSTRACT

Poliudov A.O. Functionalized cyclic sulfonates. – Qualification scientific work on the rights of a manuscript.

Thesis for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 161 Chemical Technologies and Engineering (Field of study 16 Chemical and Bioengineering). – National Technical University of Ukraine "Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute", Kyiv, 2026.

The comprehensive dissertation research presented herein is fundamentally dedicated to the systematic development and optimization of advanced synthetic methodologies for the production of a diverse array of functionalized cyclic sulfonates and their related derivatives. A substantial and critical portion of this scholarly work is directed toward the foundational investigation of the intricate keto-enol tautomeric equilibria observed within the precursor β -keto γ -sultone systems. This is paralleled by an exhaustive and rigorous evaluation of the broad-spectrum biological activities and therapeutic potential characterizing the newly synthesized chemical entities. The overarching synthetic strategy was strategically anchored upon the sophisticated application of the carbanionic sulfonate-sulfonamide intramolecular cyclization (widely recognized as the CSIC reaction) utilizing hydroxy ester substrates. The fundamental logic governing the research design involved the purposeful selection of bioisostere derivatives of ketolactones – structural motifs that are ubiquitously identified as core components of numerous naturally occurring and biologically potent substances – to serve as a primary scaffold for medicinal chemistry endeavors and innovative drug discovery processes.

A highly efficient and robust preparative-scale methodology for the synthesis of β -keto γ -sultones was successfully established and refined through the detailed optimization of the intramolecular *sulfa*-Dieckmann condensation protocol. The experimental procedures were meticulously executed using potent organic and inorganic bases, such as potassium *tert*-butoxide and sodium hydride, within the controlled environment of anhydrous aprotic solvents, including tetrahydrofuran (THF) and dimethylformamide

(DMF). This methodological framework facilitated the successful acquisition of an extensive and structurally diverse library of sultones, featuring substituents ranging from 2- to 6-membered spirocyclic moieties to dimethyl-substituted analogues, with isolated chemical yields spanning the interval of 28% to 74%. The industrial relevance, technological feasibility, and inherent scalability of the developed chemical protocol were unequivocally confirmed through the successful performance of large-scale preparative syntheses, starting from a significant initial quantity of 0.5 kilograms of the precursor hydroxy acid esters.

A principal technological scheme for the production of functionalized sultones **1a,c** has been proposed and scientifically substantiated, based on a two-stage process involving the *O*-mesylation of hydroxyesters followed by intramolecular *sulfa*-Dieckmann condensation. The developed instrumentation layout involves the use of glass-lined (enameled) reactors equipped with cooling jackets, ensuring stable maintenance of low-temperature conditions down to -15°C during the intensive exothermic stages of methanesulfonyl chloride and potassium tert-butoxide addition. The technological solution incorporates a nitrogen inertization system (0.4 MPa), vacuum filtration (0.02 MPa), and differentiated off-gas removal, enabling successful process scale-up to preparative batches (from 0.5 kg) while maintaining high purity of the target products (98,5%) and a cumulative yield of 75-82%.

The complex thermodynamic landscape governing the tautomeric transformations of the studied sultones was thoroughly and systematically examined. This comprehensive analysis included the precise determination of Gibbs free energy values, a detailed structural evaluation of geometric parameters such as interatomic distances and valence bond angles, and the calculation of fundamental electronic characteristics, most notably the HOMO and LUMO energy levels. The computational component of this investigation involved the rigorous application of the Polarizable Continuum Model (PCM) to account for various solvation effects, alongside a detailed exploration of dipole moments, molecular polarizability, and specific solvent-solute interaction phenomena. Experimental validation of the theoretical models was achieved through the execution of

true equilibrium studies and the precise monitoring of tautomeric shifts within dimethyl sulfoxide (DMSO-*d*6) media.

A sophisticated and detailed molecular mechanism for the DMSO-mediated tautomerization of the investigated β -keto γ -sultones has been formally proposed and theoretically substantiated. It was explicitly postulated that the enolization process is dramatically facilitated by the presence of the solvent molecule, which functions as a versatile bifunctional catalyst, effectively serving the critical role of a "proton shuttle" within the reaction environment. This multi-stage mechanistic pathway encompasses the initial formation of a stable hydrogen-bonded molecular complex, followed by the coordinated deprotonation of the *C*5-active methylene center to generate a solvent-separated ion pair, and ultimately concludes with the formal regeneration of the solvent molecule while simultaneously fixing the resulting enol form. It was scientifically demonstrated that the specific solvation provided by DMSO molecules significantly reduces the activation energy barrier associated with deprotonation, thereby ensuring the rapid attainment of a stable tautomeric equilibrium and providing superior stabilization of the enol forms in the liquid phase. Furthermore, a direct correlation between the inherent steric strain of the *C*3-substituent and the tautomeric equilibrium preference was established, proving that an increase in substituent-induced strain promotes a definitive shift of the equilibrium toward the ketonic form of the sultone.

The biological evaluation segment of the research program involved a multifaceted and comprehensive screening of the antitumor and pharmacological properties of the synthesized sultones, utilizing a synergetic combination of *in vitro* experimental assays and *in silico* computational methodologies. The cytotoxic potential was rigorously evaluated against the highly aggressive MDA-MB-231 triple-negative breast cancer cell line and subsequently compared with the metabolic response of non-malignant mouse aortic endothelial cells (MAEC). The empirical results confirmed that the synthesized compounds possess a distinct and significant anticarcinogenic capacity, achieving a cancer cell lethality rate of approximately 50%, while maintaining a highly acceptable safety profile and low toxicity toward healthy cellular structures. These experimental findings were further validated and corroborated through extensive molecular docking

simulations performed against a comprehensive panel of well-characterized oncogenic targets, including but not limited to: 4AQ3 (Bcl-2-like protein 1), 4YC6 (Cyclin-dependent kinase 1, CDK1), 3UG2 (Epidermal growth factor receptor, EGFR), 4GL7 (Aromatase / CYP19A1), 1X7R (Estrogen receptor alpha), 3KRR (Janus kinase 2, JAK2), and 4ASD (Vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR-2).

The broader chemical reactivity and diverse functionalization potential of the synthesized sultones were further explored through systematic reactions with a wide variety of electrophilic and nucleophilic reagents. It was observed that the outcome of interactions with Wittig reagents is highly contingent upon the steric and electronic nature of the C5-substituent: while dimethyl-substituted sultones yielded a complex mixture of Wittig-type and non-specific acylation products, the more strained cyclopropyl-substituted analogues afforded the desired Wittig product with high exclusivity. Reactions conducted with aniline under reflux conditions in toluene led to the successful formation of various phenylenamine derivatives. Furthermore, the strategic activation of the methylene fragment by the neighboring electron-withdrawing group (EWG) allowed for the smooth and efficient execution of reactions with various carbo- and heteroelectrophiles, providing the corresponding products in moderate to excellent chemical yields.

Advanced and site-specific functionalization was further achieved through the reaction with phenyl isocyanate (PhNCO) under the catalytic influence of 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU), which afforded C-acylated anilide derivatives with remarkable regioselectivity.

Additionally, condensation with dimethylformamide dimethyl acetal (DMF-DMA) provided highly reactive (dimethylamino)methylidene derivatives, which serve as exceptionally versatile intermediates for the subsequent design and construction of complex polycondensed heterocyclic systems built upon the sultone core.

The investigation also meticulously covered bromination processes utilizing N-bromosuccinimide (NBS) in boiling carbon tetrachloride (CCl₄), which was found to selectively produce stable dibromides, as well as azo-coupling reactions with *in situ*

generated *p*-tolyl diazonium acetate, resulting in the formation of stabilized *E*-ketohydrazones.

Structural modification via transamination yielded derivatives **20a-d**, designed as irreversible covalent inhibitors featuring a benzylfluorosulfonyl moiety. Docking simulations confirmed high thermodynamic affinity for CLK4 (6FYV), MAO-B (2XFU), and AADC (8ORA) receptors. These functionalized sultones represent promising multi-target candidates for the treatment of both oncological and neurodegenerative disorders.

A comprehensive laboratory methodology for the identification and investigation of new potential "hits" based on ketosultones has been scientifically substantiated and implemented for medicinal chemistry applications. The methodological approach is based on a rational design strategy through the bioisosteric replacement of structural fragments of known biologically active compounds with a sultone ring, enabling purposeful modification of lipophilicity, solubility, and metabolic stability. A key feature of the methodology is the synergy of experimental physicochemical methods (^1H , ^{13}C NMR, IR, and X-ray) with precision quantum-chemical calculations (DFT), ensuring the verification of the energy profile and the percentage content of individual tautomeric forms in solvents of varying polarity. The proposed algorithm involves parallel virtual screening (molecular docking) for each identified tautomeric form, followed by the correlation of *in silico* results with *in vitro* biological assays on model cell lines. The effectiveness of the strategy has been validated by selecting compounds with minimal receptor binding energy, proving the adequacy of the chosen theoretical model and the potential of ketosultones as a platform for drug discovery.

Keywords: sultones, sulfonates, oncogenicity, receptor, molecular docking, DFT, synthesis, biological activity, reactivity, tautomerism, X-ray.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дослідження:

1. **Полюдов А.**, Гавришко Д., Добриднєв О., Омелян Т., Воловенко, Ю. Синтез і таутомерія 5,5-дизаміщених-1,2-оксатіолан-4-он 2,2-діоксидів. *Доповіді Національної академії наук України* **2023**, *5*, 57–65.
<https://doi.org/10.15407/dopovidi2023.05.057> (Фахове, категорія Б)

Внесок авторів публікації:

Полюдов А. — аналіз літературних даних, синтез сполук, підготовка первинного тексту статті, аналіз та оформлення результатів.

Гавришко Д. — синтез сполук, фізико-хімічна характеристика отриманих речовин.

Добриднєв О. — аналіз літературних даних, квантово-хімічні розрахунки, написання статті, критичний огляд та редагування.

Омелян Т. — обговорення результатів дослідження, участь у підготовці графічних матеріалів.

Воловенко Ю. — концептуалізація роботи, затвердження остаточної версії статті для публікації.

2. **Poliudov A. O.**, Dobrydnev A. V. Contemporary approaches to the synthesis of cyclic sulfonates (microreview). *Chem Heterocycl Comp.*, **2023**, *59*, 739–741
<https://doi.org/10.1007/s10593-024-03265-8> (Scopus, Q4)

Внесок авторів публікації:

Poliudov A.O. — аналіз літературних даних, написання основного тексту статті.

Dobrydnev A.V. — концептуалізація роботи, написання основного тексту статті, підготовка фінальної версії статті до публікації.

3. **Poliudov A.O.**, Havryshko D.Y., Sorokin M.D., Yatsymyrskiy A.V., Virych P.A., Shishkina S.V., Fokin A.A., Omelian T.V., Kysil A.I., Milokhov D.S., Dobrydnev A.V. Synthesis, tautomerism, and anticancer activity of 5,5-disubstituted 1,2-oxathiolan-

4-one 2,2-dioxides. *J. Mol. Struct.* **2025**, 1325, 140952.
<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2024.140952> (Scopus, Q2)

Внесок авторів публікації:

Poliudov A.O. – аналіз літературних даних, синтез досліджуваних сполуки, *in silico* дослідження, обговорення результатів дослідження, участь у підготовці графічних матеріалів, аналіз результатів спектральних досліджень та встановлення будови одержаних сполук, аналіз та оформлення результатів.

Havryshko D.Y. – синтез досліджуваних сполук, аналіз результатів спектральних досліджень та встановлення будови одержаних сполук.

Sorokin M.D. – *in silico* дослідження, участь у підготовці графічних матеріалів.

Yatsymyrskyi A.V. – проведення квантово-хімічних розрахунків кето-енольної таутомерії, участь у підготовці графічних матеріалів.

Virych P.A. – проведення біологічних досліджень *in vitro*, участь у підготовці графічних матеріалів.

Shishkina S.V. – проведення рентгеноструктурного дослідження, участь у підготовці графічних матеріалів.

Fokin A.A. – проведення та аналіз результатів квантово-хімічні розрахунків кето-енольної таутомерії, обговорення результатів дослідження, концептуалізація роботи, критичний огляд та редагування.

Omelian T.V. – аналіз літературних даних, обговорення результатів дослідження, участь у підготовці графічних матеріалів.

Kysil A.I. – обговорення результатів дослідження, аналіз результатів спектральних досліджень та встановлення будови одержаних сполук.

Milokhov D.S. – обговорення результатів дослідження, аналіз результатів спектральних досліджень та встановлення будови одержаних сполук.

Dobrydnev A.V. – аналіз літературних даних, проведення та аналіз результатів квантово-хімічні розрахунків кето-енольної таутомерії, участь у підготовці графічних матеріалів, написання основного тексту, аналіз та оформлення результатів.

4. **Poliudov A.O.**, Havryshko D.Y., Krasilov D.I., Sorokin M.D., Milokhov D.S., Virych P.A., Virych P.A., Omelian T.V., Kysil A.I., Dobrydnev A.V. Exploring the reactivity of 5,5-dimethyl-1,2-oxathiolan-4-one 2,2-dioxide and their spirocyclopropyl counterpart, *Tetrahedron* **2025**, *181*, 134684, <https://doi.org/10.1016/j.tet.2025.134684> (Scopus, Q3)

Внесок авторів публікації:

Poliudov A.O. – аналіз літературних даних, синтез та очистка досліджуваних сполуки, *in silico* дослідження, обговорення результатів дослідження, участь у підготовці графічних матеріалів, аналіз результатів спектральних досліджень та встановлення будови одержаних сполук, аналіз та оформлення результатів.

Havryshko D.Y. – синтез та очистка досліджуваних сполук, аналіз результатів спектральних досліджень та встановлення будови одержаних сполук.

Krasilov D.I. – очистка синтезованих речовин, обговорення результатів дослідження.

Sorokin M.D. – *in silico* дослідження, участь у підготовці графічних матеріалів.

Milokhov D.S. – обговорення результатів дослідження, аналіз результатів спектральних досліджень та встановлення будови одержаних сполук.

Virych P.A. – проведення біологічних досліджень *in vitro*, участь у підготовці графічних матеріалів.

Virych P.A. – обговорення результатів дослідження, участь у підготовці графічних матеріалів.

Omelian T.V. - обговорення результатів дослідження, аналіз результатів спектральних досліджень та встановлення будови одержаних сполук.

Kysil A.I. – обговорення результатів дослідження, аналіз результатів спектральних досліджень та встановлення будови одержаних сполук.

Dobrydnev A.V. – проведення та аналіз результатів квантово-хімічні розрахунків, написання основного тексту, аналіз та оформлення результатів, концептуалізація роботи.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. Poliudov A., Dobrydnev A.V. SULTONES – PERSPECTIVE SUBSTANCES IN ORGANIC SYNTHESIS. *III Міжнар. науково-теоретична конф. «ADVANCED DISCOVERIES OF MODERN SCIENCE: EXPERIENCE, APPROACHES AND INNOVATIONS»* (Амстердам, Нідерланди) **2023**, <https://doi.org/10.36074/scientia-20.01.2023>
6. Полюдов А. О., Гавришко Д. Ю., Добриднєв О. В. Сультони як перспективні субстрати в органічній хімії. *XXIV Міжнар. конф. студ., аспір. та молодих вчених «Сучасні проблеми хімії»* (Київ, Україна) **2023**, 108.
7. Полюдов А. О., Гавришко Д. Ю., Добриднєв О. В. Синтез нових 5,5-дизаміщених кетосультонів. *XIX Наук. конф. «Львівські хімічні читання – 2023»* (Львів, Україна) **2023**, О56.
8. Полюдов А. О., Гавришко Д. Ю., Добриднєв О. В. Синтез і таутомерія нових 5,5-дизаміщених β -кетогамма-сультонів. *XXII Наук. молодіжна конф. «Проблеми та досягнення сучасної хімії»* (Одеса, Україна) **2023**, 21.
9. Poliudov A., Havryshko D., Fokin A., Dobrydnev A. Synthesis and tautomerism of 5,5-disubstituted-1,2-oxathiolane-4-one 2,2-dioxides. *Міжнар. конф. з хімії, хімічної технології та екології* (Київ, Україна) **2023**, 73.
10. Полюдов А. О., Гавришко Д. Ю., Добриднєв О. В. Синтез та властивості 1,2-оксатіолан-4-он 2,2-діоксидів. *XI Міжнар. науково-практ. інтернет-конф. «Хімія і сучасні технології»* (Дніпро, Україна) **2023**, 72–73.
11. Полюдов А. О., Гавришко Д. Ю., Омелян Т. В., Добриднєв О. В. Вплив напруженого спіроциклічного замісника на реакційну здатність β -кетогамма-сультонів. *VIII Всеукр. наук. конф. «Актуальні задачі хімії: дослідження та перспективи»* (Житомир, Україна) **2024**, 232.
12. Poliudov A. O., Sorokin M. D., Virych P. A., Dobrydnev A. V. Synthesis and anti-cancer activity of spirocyclic β -keto- γ -sultones. *XXV Міжнар. конф. студ., аспір. та молодих вчених «Сучасні проблеми хімії»* (Київ, Україна) **2024**, 162.
13. Poliudov A. O., Omelian T. V., Havryshko D. Yu., Dobrydnev A. V. The influence of strained spirocyclic substituent on the reactivity of β -functionalized γ -

sultones. *XXVI Ukr. конф. з органічної та біоорганічної хімії* (Ужгород, Україна)
2024, 3-12.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	20
ВСТУП.....	24
РОЗДІЛ 1 МЕТОДИ СИНТЕЗУ, БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ТА ПРИКЛАДНИЙ ПОТЕНЦІАЛ ЦИКЛІЧНИХ СУЛЬФОНАТІВ.....	30
1.1 Синтез сультонів за реакцією <i>CSIC</i> -реакцією (реакції <i>сульфа</i> -Дікмана та <i>сульфа</i> -Торпа)	30
1.1.1 Синтез сульфонатів за <i>CSIC</i> -реакцією з алкансульфонатів.....	31
1.1.2 Сульфонати або галогеніди як електрофільні речовини.....	33
1.1.3 Карбонільні групи як електрофільні агенти	35
1.1.4 Карбоксильні естери як електрофільні фрагменти	37
1.1.5 Нітрили як електрофільні фрагменти	39
1.2 Синтез сультонів методом сульфонілювання	42
1.3 Синтез сультонів шляхом радикальної інтрамолекулярної циклізації.....	44
1.4 Синтез сультонів шляхом метатезису із замиканням циклу	46
1.5 Біологічна активність циклічних сульфонатів.....	46
1.6 SuFEx-фрагменти як ковалентні інгібітори	49
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1	53
РОЗДІЛ 2. СИНТЕЗ, ДОСЛІДЖЕННЯ БУДОВИ ТА БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ 5,5-ДИЗАМІЩЕНИХ-1,2-ОКСОТІОЛАН-4-ОН 2,2-ДІОКСИДІВ	55
2.1 Синтез 5,5-дизаміщених-1,2-оксотіолан-4-он 2,2-діоксидів	56
2.2 Розробка та оптимізація технологічних параметрів масштабування синтезу β -кету γ -сультонів до препаративного рівня (0,5 кг).....	65
2.2.1 Технологічні особливості одержання <i>O</i> -мезильованих α -гідроксіестерів (3a,c)	66
2.2.2 Аналіз параметрів внутрішньомолекулярної циклізації за <i>сульфа</i> -Дікманом	67
2.2.3 Технологія масштабування синтезу до напівпромислового масштабу та опис принципової технологічної схеми отримання сультонів 1a,c.....	68
2.2.3.1 Підготовка обладнання та вихідної сировини	69
2.2.3.2 Вузол синтезу <i>O</i> -мезильованих гідроксіестерів (Стадія 1)	70

2.2.3.3	Вузол конденсації <i>сульфа</i> -Дікмана (Стадія 2)	70
2.2.3.4	Вузол промивки та розділення фаз	71
2.2.3.5	Вузол очистки та сушки продукту	71
2.3	Дослідження будови та таутомерії 5,5-дизаміщених-1,2-оксотіолан-4-он 2,2-діоксидів	71
2.4	Дослідження взаємозв'язку структура–активність в ряду 5,5-дизаміщених-1,2-оксотіолан-4-он 2,2-діоксидів.....	76
2.4.1	Експериментальне дослідження реакційної здатності та кінетики дейтерування	76
2.4.2	Квантово-хімічний аналіз геометричних та енергетичних параметрів	77
2.4.3	Аналіз граничних молекулярних орбіталей та електростатичного потенціалу	78
2.5	Біологічна активність 5,5-дизаміщених-1,2-оксатіолан-4-он 2,2-діоксидів	79
2.5.1	Дослідження цитотоксичної активності <i>in vitro</i>	79
2.5.2	Молекулярний докінг та аналіз афінності до онкогенних рецепторів	79
2.5.3	Аналіз міжмолекулярних контактів	81
	ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2	82
	РОЗДІЛ 3 СИНТЕЗ ТА ПОРІВНЯЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ РЕАКЦІЙНОЇ ЗДАТНОСТІ 5,5-ДИЗАМІЩЕНИХ 1,2-ОКСАТІОЛАН-4-ОН 2,2-ДІОКСИДІВ ТА ЇХНІХ СПІРОЦИКЛОПРОПІЛЬНИХ АНАЛОГІВ.....	84
3.1	Синтетичні підходи та особливості таутомерного стану сультонів	84
3.2	Хімічна модифікація за карбонільною групою та метиленовим центром	85
3.2.1	Взаємодія з нуклеофільними реагентами за карбонільним центром ..	85
3.2.2	Взаємодія з електрофільними реагентами за активованим метиленовим центром	88
3.2.3	Взаємодія за третинним γ -атомом Карбону (каталітичне гідрування)	92
3.2.4	Теоретичне обґрунтування реакційної здатності за допомогою розрахунків методом ТФГ	93
3.2.5	Теоретичне обґрунтування хімічної активності	94
3.3	Біологічна активність та молекулярний докінг синтезованих сполук	94

3.3.1	<i>In vitro</i> дослідження цитотоксичної активності.....	94
3.3.2	Молекулярний докінг та аналіз міжмолекулярних взаємодій.....	97
3.3.3	Прогнозування нейропротекторної активності	99
3.4	Розробка комплексної технологічної методології та прикладного лабораторного регламенту дослідження сполук-хітів на основі β -кетосультонів.....	100
3.4.1	Технологічна фаза 1. Прикладний дизайн та обґрунтування об'єктів для масштабування.....	100
3.4.2	Технологічна фаза 2. Фізико-хімічний контроль та стандартизація лабораторного протоколу.....	101
3.4.3	Технологічна фаза 3. Прикладний скринінг та оцінка промислової перспективності.....	102
	ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3	103
	РОЗДІЛ 4 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	105
4.1	Загальні методи	105
4.2	Експериментальні методики та характерні дані.....	105
4.3	Рентгеноструктурне дослідження.....	122
4.4	Біологічні аналізи	125
	ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 4	126
	ВИСНОВКИ.....	128
	СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	131
	ДОДАТОК А СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ.....	146
	ДОДАТОК Б Квантово-хімічні розрахунки методом ТФГ в рамках дослідження.....	151
	ДОДАТОК В Біологічні дослідження	211
	ДОДАТОК Г <i>In silico</i> дослідження методом молекулярного докінгу	213
	ДОДАТОК Д Спектральні характеристики досліджуваних сполук методами ЯМР та ІЧ.....	230
	ДОДАТОК Е Лабораторна методика розробки нових та дослідження існуючих потенційних хітів на основі кетосультонів у розробці лікарських препаратів	285
	ДОДАТОК Ж Принципова технологічна схема отримання сультонів 1a,c напівпромислового масштабу	287

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ADMET	absorption, distribution, metabolism, excretion, and toxicity; абсорбція, розподіл, метаболізм, виведення та токсичність
ALDH1A1	альдегіддегідрогеназа 1 член родини A1
Ar	арильний замісник
Bn	бензил
Boc	<i>tert</i> -бутоксикарбоніл
CAN	Амоній церій (IV) нітрат
CSIC	Carbon mediated Sulfonamide (Sulfonate) Intermolecular (Intramolecular) Coupling; Внутрішньо- або міжмолекулярний каплінг за участі карбаніонів, утворених із сульфамідів або сульфонатів
DBI	1,3-дибромо-1,3,5-триазин-2,4,6-тріон
<i>de</i>	діастереомерний надлишок
DFT	(також ТФГ) теорія функціонала густини
<i>dr</i>	діастереомерне відношення
<i>ee</i>	енантіомерний надлишок
Et	етил
EWG	електроноакцепторна група
HOMO	(також ВЗМО) highest occupied molecular orbital
HCMV	Human cytomegalovirus (цитомегаловірус людини)
iBRB	внутрішній гемато-ретинальний бар'єр
<i>i</i> -Pr	ізопропіл

<i>J</i>	константа спин-спінової взаємодії, Гц
LED	light-emitting diode
LiHMDS	Літій біс(триметилсиліл)амід
<i>m</i> -CPBA	<i>m</i> -хлоропербензойна кислота
Me	метил
NBS	N-бромсукцинімід
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -бутил
<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -пропіл
<i>p</i> -, <i>n</i> -	<i>пара</i> -
Ph	феніл
PIDA	діацетоксйодобензол
PPO	фталойлпероксид
SEM	2-(Триметилсіліл)етоксиметил
<i>t</i> -Bu	<i>трет</i> -бутил
TMS	триметилсиліл
Tol	толіл
VZV	Varicella zoster virus (вірус вітряної віспи)
δ	хімічний зсув, м.ч. (ЯМР-спектроскопія)
ν	частота, см ⁻¹ (ІЧ-спектроскопія)
ВЕРХ	високоєфективна рідинна хроматографія
ВЗМО	вища зайнята молекулярна орбіталь
водн.	водний
Г	гексет

д	дублет
ДБУ	1,8-діазабіцікло[5.4.0]ундец-7-ен
ДПЕА	<i>N,N</i> -диізопропілетиламін
дкв	дублет кватетів
ДМСО	диметилсульфоксид
ДМСО- <i>d</i> ₆	дейтерований диметилсульфоксид
ДМФА	<i>N,N</i> -диметилформамід
ДМФ-ДМА	диметилацеталь <i>N,N</i> -диметилформаміду
дп	дублет пентетів
дт	дублет триплетів
ІЧ	інфрачервоний
кв	кватет
м	мультиплет
<i>м</i> -	<i>мета</i> -
м.ч.	мільйонна частка
МО	молекулярна орбіталь
НВМО	найнижча вакантна молекулярна орбіталь
<i>о</i> -	<i>орто</i> -
РСА	рентгеноструктурний аналіз
РХМС	рідинна хроматографія з тандемною мас-спектрометрією
с	синглет
т	триплет
ТГФ	тетрагідрофуран

TEA, Et ₃ N	триетиламін
T _{топл.}	температура топлення
ТШХ	тонкошарова хроматографія
уш. с	уширений синглет
ЯМР	ядерний магнітний резонанс

ВСТУП

Обґрунтування актуальності теми

Одним з найважливіших інструментів сучасної фармацевтичної та медичної хімії є заміна на біоізостерний фрагмент, що може призвести до підвищення активності, селективності та метаболічної стабільності лікарських препаратів, а також покращити їх фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості.

1,2 λ^6 -оксатіолан-2,2,4-триони відносяться до класу циклічних сульфонатів (сультонів) і розглядаються як сірковмісні аналоги-біоізостери тетранової кислоти (оксолан-2,4-діону). Похідні тетранової кислоти розповсюджені в природі та мають широкий спектр біологічної активності: потужну антибіотичну дію, протівірусні та антивіразкові властивості, цитотоксичну та фунгіцидну активності, стримують ріст пухлин тощо.

Більшість низькомолекулярних сполук, які використовуються у виробництві ліків, мають жорсткі структури, що знижують втрати ентропії при зв'язуванні з мішенню. Жорсткі структурні елементи включають, серед іншого, малі цикли та спіроциклічні системи. Ще одна важлива умова застосування субстанцій у медичній практиці – стійкість до метаболізму. У зв'язку з цим спіросполуки, що містять четвертинні атоми вуглецю, стійкі до метаболічної атаки, привернули значну увагу.

На сьогодні, незважаючи на різнопланову біологічну активність, синтетичний та фармацевтичний потенціал, β -кетогамма-сультони вивчені недостатньою мірою. Тому розробка методів синтезу 5,5-дизаміщених та спіроциклічних 1,2 λ^6 -оксатіолан-2,2,4-трионів, їх подальша функціоналізація через введення фармакофорних груп та замісників є важливим завданням сучасної органічної хімії з точки зору пошуку нових біологічно активних речовин для створення фармацевтичних препаратів.

Предмет дисертаційного дослідження

Синтез 5,5-диалкіл- та 5,5-спірозаміщених 1,2 λ^6 -оксатіолан-2,2,4-трионів за реакцією *сульфа*-Дікмана; функціоналізація 1,2 λ^6 -оксатіолан-2,2,4-трионів шляхом

введення у взаємодію з електрофільними та нуклеофільними агентами; біологічна активність отриманих сполук; проведений молекулярний докінг для відповідних сполук з обраними рецепторами.

Об'єкт дослідження

Сультони, похідні сультонів, таутомеризація, синтез, фізико-хімічні та хімічні властивості, вплив замісника C3 на активність та властивості.

Мета і завдання дослідження

Робота присвячена розробці препаративних методів синтезу 5,5-диалкіл- та 5,5-спірозаміщених 1,2λ⁶-оксатіолан-2,2,4-трионів, вивченню їх хімічних властивостей, що зумовлені наявністю двох реакційних центрів: активованої метиленової ланки та карбонільної групи, дослідження впливу замісника у 3-му положенні на здатність сультонів до таутомеризації квантово-хімічними методами досліджень та методами ЯМР, а також дослідження біологічної активності отриманих сультонів та їх похідних *in vitro* та *in silico* методами.. Для досягнення поставленої мети необхідно вирішити такі завдання:

1. Розробити загальний та ефективний метод сульфонілювання естерів циклічних α-оксикислот сульфонілхлоридами.
2. Розробити загальний та ефективний метод синтезу 5,5-диалкіл- та 5,5-спірозаміщених 1,2λ⁶-оксатіолан-2,2,4-трионів на основі внутрішньомолекулярної конденсації *сульфа*-Дікмана естерів сульфонільованих α-оксикислот.
3. Дослідити взаємодію кетометиленового фрагмента 1,2λ⁶-оксатіолан-2,2,4-трионів з нуклеофільними та електрофільними агентами.
4. Дослідити зв'язок між структурою сультону та здатністю замісника у 3-му положенні впливати на хімічні властивості та процес таутомеризації.
5. Дослідити біологічну активність синтезованих сполук *in silico* та *in vitro* методами.
6. Розробити методику дослідження властивостей та активності кетосультон-подібних потенційних ліків на основі принципів медичної хімії.

7. Розробити метод отримання 0,5 кг сультонів **1a,c** принципову технологічну схему даного процесу.

Методи дослідження

Спектроскопія ЯМР, квантово-хімічне моделювання, ТФГ, хроматомас спектрометрія, молекулярний докінг, *in vitro* дослідження, ІЧ-спектрометрія.

Наукова новизна одержаних результатів

- Удосконалено та модифіковано методи синтезу диметилзаміщеного 1,2λ⁶-оксатіолан-2,2,4-триону.
- Вперше отримано спіроциклічні (циклопропіл, циклобутил, циклопентил та циклогескил) 1,2λ⁶-оксатіолан-2,2,4-трионів з карбоциклічними атомі C(3).
- Вперше досліджено взаємодію 1,2λ⁶-оксатіолан-2,2,4-трионів з C- та N- електрофільними агентами. Отримано продуктів алкілювання, ацилювання, нітразування та азосполучення.
- Вперше досліджено взаємодії 1,2λ⁶-оксатіолан-2,2,4-трионів з N- та C- нуклеофільними агентами. Одержано відповідні енаміни, гідразони, продукти реакції Віттіга.
- Вперше досліджено вплив замісника у 3-му положенні сультонів на здатність до таутомеризації та хімічної взаємодії.
- Вперше досліджено біологічну активність синтезованих сполук *in silico* та *in vitro* методами.
- Вперше розроблено лабораторну методику розробки нових та дослідження існуючих потенційних хітів на основі кетосультонів у розробці лікарських препаратів.
- Вперше масштабовано синтез сультонів **1a,c** до 0,5 кг.
- Вперше розроблено принципову технологічну схему отримання сультонів **1a,c**

Практичне значення отриманих результатів

- Створено універсальну методику отримання спіроциклічних 1,2- λ^6 -оксатіолан-2,2,4-трионів, що дозволяє масштабувати синтез цих сполук до препаративних кількостей (до 0,5 кг), забезпечуючи технологічну основу для їх подальшого впровадження.
- Вивчені реакції з С-, N-електрофільними та нуклеофільними агентами дозволяють здійснювати спрямовану функціоналізацію сультонового ядра, що відкриває шлях до синтезу широкого спектра нових похідних (енамінів, гідразонів, анілідів тощо) із заданими властивостями.
- Встановлені закономірності впливу замісника у 3-му положенні на таутомерну рівновагу та реакційну здатність сультонів можуть бути використані для прогнозування фізико-хімічних властивостей нових біоізостерів тетронової кислоти.
- Результати комплексних досліджень *in silico* та *in vitro* ідентифікували синтезовані сполуки як перспективні мультитаргетні агенти з протипухлинною та потенційною нейромодуляційною активністю (інгібітори CLK4, MAO B), що є підґрунтям для створення нових лікарських засобів.
- Розроблена лабораторна методика пошуку та дослідження потенційних «хітів» на основі кетосультонів пропонує готовий алгоритм для науково-дослідних установ та фармацевтичних компаній при розробці інноваційних препаратів.

Особистий внесок здобувача

Основний обсяг експериментальної роботи, узагальнення результатів, проведення, аналіз та інтерпретація спектральних досліджень, встановлення структури синтезованих сполук, *in silico* дослідження потенційної біологічної активності методом молекулярного докінгу здійснено здобувачем особисто. Постановку завдання дослідження, обговорення, узагальнення та оформлення результатів виконано спільно з науковим керівником, д.х.н., проф. Фокіним А.А., та к.х.н. Добриденєвим О.В. Написання статей проведено спільно з к.х.н. Добриденєвим О.В. та д.х.н., проф. Фокіним А.А. Синтез вихідних сполук, аналіз результатів спектральних досліджень та встановлення будови одержаних сполук проведено

разом із Гавришком Д.Ю., к.х.н., доц. Мілоховим Д.С., к.х.н. Добриднєвим О.В. Докінг-дослідження проведено у співпраці з Сорокіним М.Д. *In vitro* дослідження біологічної активності сполук проведено у співпраці з к.б.н. Віричем П.А. ЯМР-експерименти проведені у співпраці з д.х.н., проф. Фокіним А.А. та к.х.н., доц. Мілоховим Д.С. DFT-розрахунки проведені спільно з д.х.н., проф. Фокіним А.А., к.х.н. Добриднєвим О.В. та к.х.н., доц. Яцимирським А.В. Рентгеноструктурні дослідження проведено у співпраці з д.х.н. Шишкіною С.В.

Апробація результатів дисертації

Основні результати роботи у процесі дослідження було представлено на доповідях в рамках українських та міжнародних науково-практичних конференцій: *III Міжнар. науково-теоретична конф. «ADVANCED DISCOVERIES OF MODERN SCIENCE: EXPERIENCE, APPROACHES AND INNOVATIONS»* (Амстердам, Нідерланди) 2023; *XXIV Міжнар. конф. студ., аспір. та молодих вчених «Сучасні проблеми хімії»* (Київ, Україна) 2023; *XIX Наук. конф. «Львівські хімічні читання – 2023»* (Львів, Україна) 2023; *XXII Наук. молодіжна конф. «Проблеми та досягнення сучасної хімії»* (Одеса, Україна) 2023; *Міжнар. конф. з хімії, хімічної технології та екології* (Київ, Україна) 2023; *XI Міжнар. науково-практ. інтернет-конф. «Хімія і сучасні технології»* (Дніпро, Україна) 2023; *VIII Всеукр. наук. конф. «Актуальні задачі хімії: дослідження та перспективи»* (Житомир, Україна) 2024; *XXV Міжнар. конф. студ., аспір. та молодих вчених «Сучасні проблеми хімії»* (Київ, Україна) 2024; *XXVI Укр. конф. з органічної та біоорганічної хімії* (Ужгород, Україна) 2024.

Основні положення дисертаційної роботи і результати досліджень доповідались та обговорювались на наукових семінарах кафедри органічної хімії та технології органічних речовин, хіміко-технологічного факультету, НТУУ "КПІ ім. Ігоря Сікорського".

Публікації

Основні положення та наукові результати викладено у тринадцяти наукових роботах, серед яких: три статті у наукових фахових виданнях, які входять до міжнародної наукометричної бази даних Scopus та Web of Science, одна стаття у

наукових фахових виданнях України категорії Б, а також у дев'яти тезах доповідей у збірниках матеріалів конференцій.

Обсяг і структура дисертації

Дисертаційна робота складається зі вступу, чотирьох розділів, висновків, списку використаних джерел та додатків. Загальний обсяг дисертаційної роботи становить 287 сторінок, включно з 151 рисунками, 37 схемами, 4 таблицями та 7 додатками. Обсяг основного тексту становить 145 сторінок. Список використаних джерел містить 132 найменувань, з них 1 українською мовою, 128 англійською мовою, 4 німецькою мовою.

РОЗДІЛ 1 МЕТОДИ СИНТЕЗУ, БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ТА ПРИКЛАДНИЙ ПОТЕНЦІАЛ ЦИКЛІЧНИХ СУЛЬФОНАТІВ

Одним з найефективніших інструментів сучасної медичної та фармацевтичної хімії є біоізостерна заміна, яка дозволяє підвищити активність, селективність та метаболічну стабільність біологічно активних сполук, а також створити нове покоління існуючих лікарських засобів з покращеними фармакокінетичними та фармакодинамічними властивостями. Найближчим біоізостером карбоксильної групи є сульфогрупа і яскравим прикладом такої заміни є сульфаніламідні препарати – перші антибактеріальні засоби широкого спектра дії.

Тетронова кислота (фуран-2,4(3*H*,5*H*)-діон) є важливим структурним фрагментом для великої кількості біологічно активних сполук (наприклад, пеніцилінова кислота, аскорбінова кислота (вітамін С), синтетичних пестицидів (спіродіклофен, спіромезифен) тощо.

Слідуючи основним принципам біоізостерної заміни, 1,2-оксатіолан-4-он 2,2-діоксид можна вважати прямим біоізостером тетронової кислоти як сульфонатний аналог. Дана сполука належить до класу циклічних сульфонатів, більш відомих як сультони. Зважаючи на важливість стерично утруднених білдинг-блоків у медичній хімії та розробці лікарських препаратів, нами було зосереджено увагу на 5,5-дизаміщених та спіроциклічних 1,2-оксатіолан-4-он 2,2-діоксидах.

1.1 Синтез сультонів за реакцією *CSIC*-реакцією (реакції *сульфа*-Дікмана та *сульфа*-Торпа)

Одним із найрозповсюдженіших методів синтезу циклічних сульфонатів можна вважати *CSIC* реакцію. У міні-огляді, опублікованому в у 2003 році^[1], Марко Контеллес та інші запропонували назву реакції *CSIC* (*CSICr*)^[2-6] як просту форму для класифікації добре відомих та використовуваних органічних перетворень, таких як «...карбаніон-опосередковані сульфонатні (або сультонамідні)

міжмолекулярні та внутрішньомолекулярні циклізації...»^[1], характеризування яких як альдоподібних реакцій,^[7] вважалася занадто спрощеною та по суті неправильною.

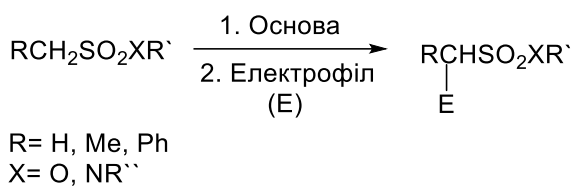
Виходячи з важливості процесів, що беруть участь у CSICr, та значенні циклічних (сультами/сультонами) або ациклічних алкан(сультонамід)сульфонатів як продуктів CSICr в органічній та медичній хімії, вважалось, що використання нової назви реакції є доречним та доцільним. Як зазначили автори огляду^[1], станом на 2020 рік кількість публікацій, що цитують дану роботу або використовують термін «реакція CSIC», залишалася незначною. Однак, шукаючи огляди за запитом «сультони», типові продукти CSICr, автори зіткнулися з тим фактом, що деякі автори, які використовують та описують CSICr, не застосовували запропоновану назву реакція. Це стосується Гаунерсдорфера та Вазера^[8], у огляді, що описує прогрес у синтезі δ-сультонів, коли замість використання «CSICr» було написано: «...у минулому повідомлялося про реакції нуклеофільного приєднання енолатного типу для отримання сультонів різного розміру кільця, або шляхом циклізації/додавання карбаніонів на основі сульфонатів до сусіднього електрофільного положення (наприклад, естеру або альдегіду)...».^[8] Однак, Сюй та його колеги активно використовували та цитували CSICr у своїх публікаціях.^[9]

1.1.1 Синтез сульфонатів за CSIC-реакцією з алкансульфонатів

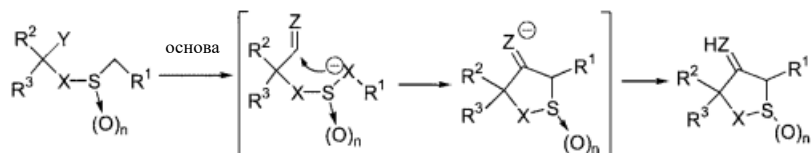
Перший приклад міжмолекулярного карбаніон-опосередкованого зв'язування сульфонатів (реакція CSIC), був представлений у 1966 році Корі та Дерстом^[10], де описувалась реакційна здатність діаніонів метансульфінанлідів, і зазначалось, що «α-літій похідна метансульфонату ($\text{LiCH}_2\text{-SO}_2\text{OCH}_3$) утворюється з високою чистотою з *n*-бутиллітієм у тетрагідрофурані при -78°C , як показано виділенням аддуктів з бензофеноном (91%) та циклогексаноном (76%)».

Однак прикладів та детальних досліджень для вивчення потенціалу цього корисного перетворення (Схема 1.1) не було проведено.^[11]

А. Інтермолекулярна версія



Б. Інтрамолекулярна версія



X = C(R⁵, R⁶); n=1 (сульфоксиди), n=2 (сультони)

X=O, n=2 (сульфонати)

X=NR⁷, n=2 (сультонамід)

Y=CN, COOR⁸, Ar, (RR)C=N(R') тощо

R¹= H, алкіл, арил

Схема 1.1 – Інтермолекулярна (А) та інтрамолекулярна (Б) взаємодія сульфо похідних з утворенням відповідних продуктів^[10, 11]

Однак таке дослідження було представлено в 1969 році Трюсом і Вренкуром.^[12–19] Наприклад, вони описали α -алкілювання деяких неопентилітих алкансульфонатів^[12] різними алкілйодидидами та бромідами з КН як основою (або, краще, *n*-бутилїтїй окремо або в присутності ТМЕДА в ТГФ при 65 °С) з отриманням очікуваних продуктів з виходами від 40 до 80%.

Через кілька років після цих повідомлень Відланський^[20–25] повідомив про α -алкілювання ізопропілметансульфонату первинними вуглеводними йодидидами, показавши, що алкілювання не спостерігалось за раніше описаних умов.^[12] Ця ситуація різко змінилась, коли до реакційного середовища було додано ДМПС, що дозволило отримати алкільовані продукти з помірними виходами (Схема 1.2).^[20, 21] Такий хїмізм також застосовувався до первинних стероїдних йодидів для синтезу стероїдних сульфонатів.^[22]

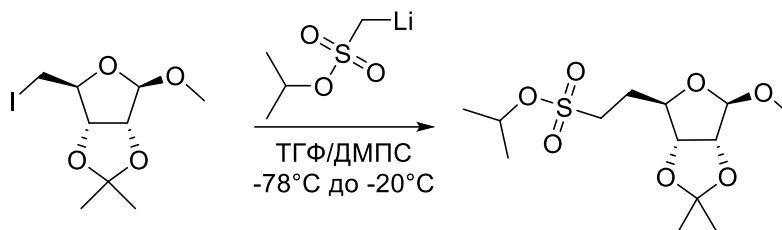


Схема 1.2 – α -C-глікозилювання алкансульфонатів

1.1.2 Сульфонати або галогеніди як електрофільні речовини

Перший приклад реакції CSIC був описаний у 1970 році Дерстом і Тіном,^[26] після новаторських досліджень міжмолекулярних реакцій між α -метальованими сполуками, отриманими з алкансульфонатів або алкансульфонамідів, та електрофілами, описаних Корі^[10] та Трюсом^[13, 14, 18]. Дерст і Тін повідомили про синтез п'яти- та шестичленних кільцевих сультонів через реакції CSIC з 1,2-етандііл або 1,3-пропандіілбіс(метансульфонатами), активованим *n*-бутиллітієм, при 78 °C з подальшим нагріванням до 0 °C протягом 30 хвилин у ТГФ як розчиннику (Схема 14).^[26] Було проведено детальне дослідження, що включало модифікацію структури попередника, що дало очікувані сультони з виходами від 47 до 74%. Однак спроби поширити ці реакції на синтез семи- або восьмичленних кільцевих сультонів виявилися невдалими. Автори також описали реакції CSIC споріднених хлор- або броммезилатів. Виходи для цих перетворень були низькими (близько 30%) і завжди нижчими, ніж ті, що отримані з вихідними дисульфонатами. Дуже цікаво, що в жодному випадку не було виявлено продуктів елімінування. Сультони є цікавими проміжними продуктами для отримання сультонових кислот, поведуться як сульфоалкілюючі агенти, і мають значний промисловий та біологічний інтерес.^[27]

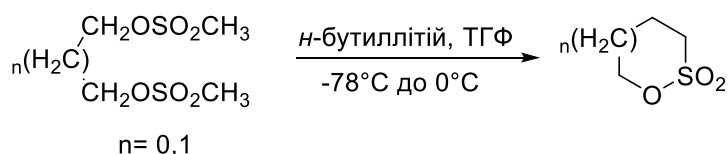


Схема 1.3 – CSIC реакції з біс(метансульфонатами)

Кобаяші та його колеги показали, що реакції CSIC *N*-(2-бромалкіл)-*N*-метилалкансульфонамідів у присутності *n*-бутиллітієм як основи при 70 °С дали відповідні сультами з помірним виходом.^[28] Такі сультами також були алкільовані. Приклади, що були зафіксовані в літературі, починаються з 2,1-бензоізотіазолін-2,2-діоксидів та його обробки 4-фторнітробензолом у NaOH/ДМСО для отримання 3-арил-2,1-бензоізотіазолін-2,2-діоксидів з помірними виходами.^[29] Повідомлялося про отримання та алкілювання моно- та діаніонів β-сультаму.^[30]

Кілька років потому, у 1977 році, Піліховський та Ломм повідомили^[31] про синтез місткового сультону з трансциклопентан-1,3-диіл-біс(метансульфонату) (Схема 15), за тих самих експериментальних умов. Цей продукт був виділений з низьким виходом зі складної, неповністю перетвореної реакційної суміші. Спроби покращити цей результат за різних експериментальних умов (основа, розчинник, температура) виявилися безрезультатними.

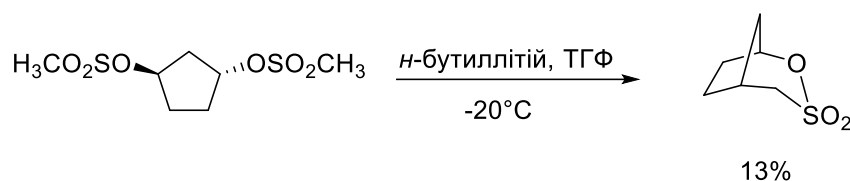


Схема 1.4 – CSIC-реакція з *транс*-циклопентан-1,3-диілбіс(метансульфонатом)

У 1981 році Фрейзер-Рід^[32] також повідомив про синтез деяких шести- та семичленних сультонів, аннелюваних на фуранозних або піранозних шаблонах. У цьому випадку реакція CSIC змішаних дисульфонатів з *O*-метилсульфонільним фрагментом на вторинному атомі вуглецю та *O*-*n*-толїлсульфонільною групою на первинному атомі вуглецю, отриманих з вуглеводів, активованих по-різному комплексом ацетиліду літію/етилендіаміну в сухому ДМСО при кімнатній температурі, гідридом натрію або діаніоном етилацетоацетату, дала відповідні сультони з хорошими та відмінними виходами (Схема 1.5). Як і в попередніх прикладах, мезилат був депротонований, а отриманий карбаніон витіснив тозилат, утворюючи бажаний сультон.

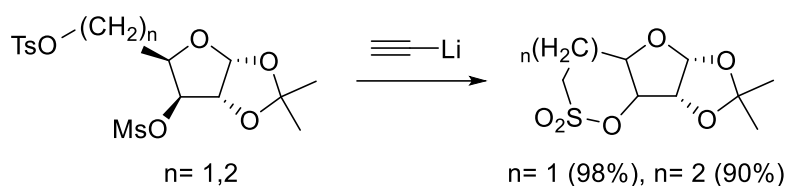


Схема 1.5 – CSIC-реакція з сумішшю дисульфонатів на вуглеводній матриці

Пізніше Крукс та Рейнольдс^[33] повідомили про подібне перетворення за тих самих експериментальних умов, але з нуклеозидним попередником, що має біс(метансульфонатну) або змішану біс(сульфонатну) функціональну групу, розташовану у зручному положенні (Схема 17). Як спостерігали Дерст та Тін,^[26] спостерігався лише сульфон, що утворюється в результаті утворення карбаніона 3-*O*-мезильної групи та подальшого заміщення 5-*O*-мезильного фрагмента, а не сполука, що утворюється в результаті атаки карбаніона 5-*O*-мезильної групи на вторинному 3-мезилаті. Як раніше повідомляв Фрейзер-Рід,^[32] змішаний дисульфонатний прекурсор призводив до отримання сполук з кращими виходами в реакції CSIC зі значеннями від 40 до 66%.

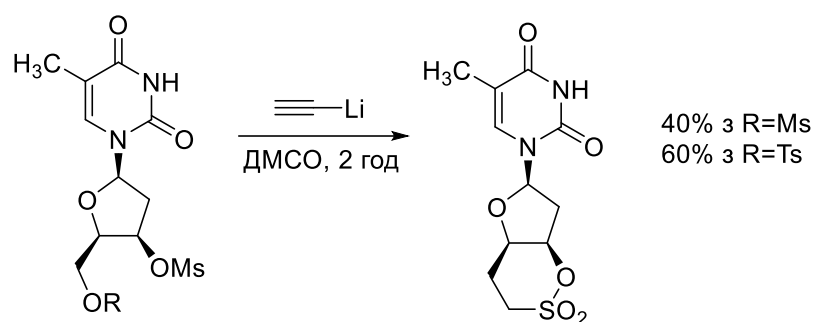


Схема 1.6 – CSIC-реакція з сумішшю дисульфонатів на нуклеозидній матриці

1.1.3 Карбонільні групи як електрофільні агенти

Альдегіди як електрофільні фрагменти.

Відомо, що одні з небагатьох зареєстровані приклади з альдегідною групою як кінцевою точкою реакції CSIC були описані в 1972 році.^[34] Такі реакції включали

(алкілсульфоніл)саліцилальдегіди та дали очікувані сультони, які використовувалися як попередники для низки різних перетворень, як показано на схемі 1.7.

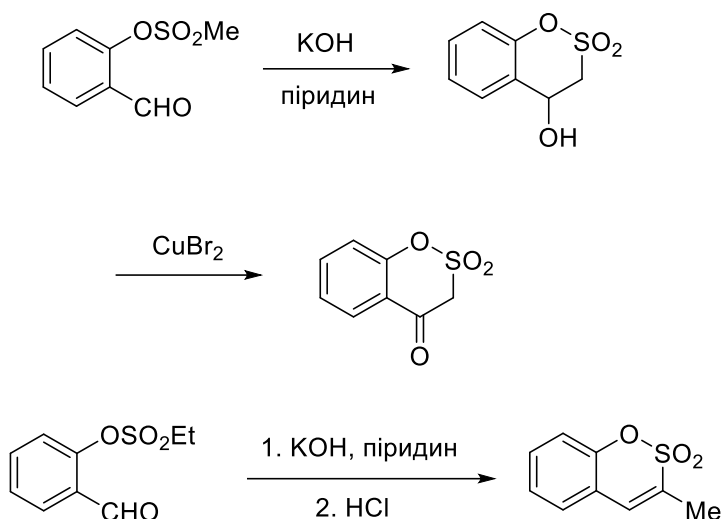


Схема 1.7 – CSIC-реакція з альдегідами як електрофілами

Кетони як електрофільні фрагменти

Відомо кілька прикладів використання кетонів як електрофільних фрагментів. У першому випадку [35] ацетилфеніл метансульфонат та ацетилфенілфенілметансульфонат піддавали умовам реакції CSIC у присутності гідроксиду калію в піридині, що давало відповідні сультони (вихід не повідомляється), які використовували як проміжні продукти для різних подальших перетворень з метою подальших досліджень (Схема 1.8).

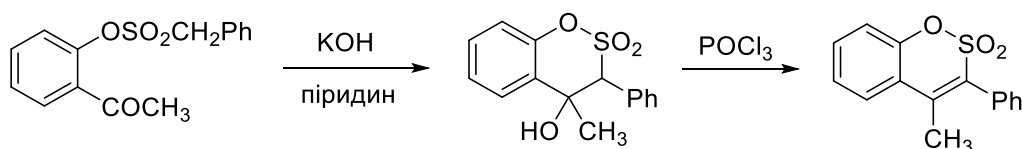


Схема 1.8 – CSIC-реакція з кетонами як електрофілами

Другий літературний приклад реакції CSIC за участю оксогрупи як електрофілу був описаний Фрейзер-Рідом [36] у 1978 році; оксогрупа була частиною молекули вуглеводу. Обробка α -гідроксикетону метансульфонілхлоридом та

триетиламіном у дихлорметані дала очікуваний мезилат та аннелюваний пірано-1,2-оксатіол *S,S*-діоксид. Виходи були змінними залежно від температури реакції та коливалися від 0% (при 75 °C) до 30-35% (при 40 °C) (Схема 1.9). Було помічено, що сполука за тих самих експериментальних умов не давала продукту, що виключає механізм типу CSIC (Схема 1.1). Пояснення, запропоноване авторами для утворення продукту, включало міжмолекулярну реакцію альдольного типу α -метальнової солі метансульфонату в триетиламіні з кетоном, а потім *O*-сульфонілювання вільної віцинальної гідроксильної групи та, нарешті, дегідратацію. Подальших прикладів цієї цікавої реакційної здатності та перетворення не повідомлялося.

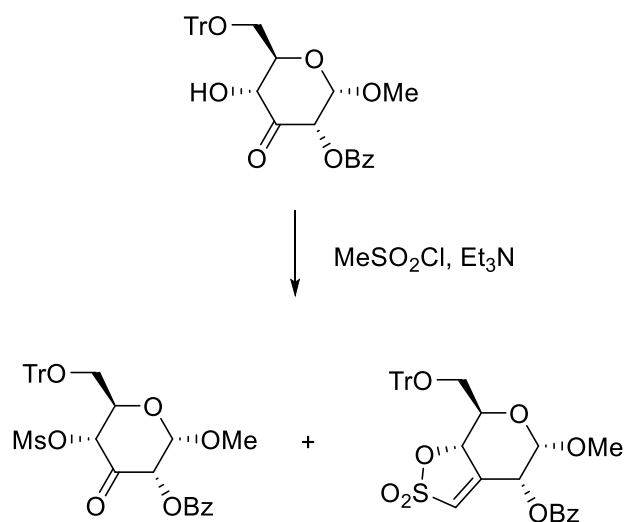


Схема 1.9 – CSIC-реакція з оксосульфонатами на вуглеводній матриці

1.1.4 Карбоксильні естери як електрофільні фрагменти

У 1976 році ^[37] та в 1985 році ^[38], Штахель та Драш описали перші приклади реакції CSIC за участю карбоксильних естерів як електрофілів. Автори синтезували широкий спектр різнозаміщених (метан, фенілметан та етоксикарбонілметан) сульфонатів з (незаміщених, α -моно- та α,α -діалкільованих) α -гідрокси- та α -(*N*-метил)аміно естерів. З використанням метоксиду натрію як основи в сухому етанолі як розчиннику, відповідні сультони (1,2-оксатіолан-4-он 2,2-діоксиди) або сультами

(ізотіазолідин-4-он 1,1-діоксиди) були отримані з помірними виходами (від 30 до 60%) (Схема 1.10).

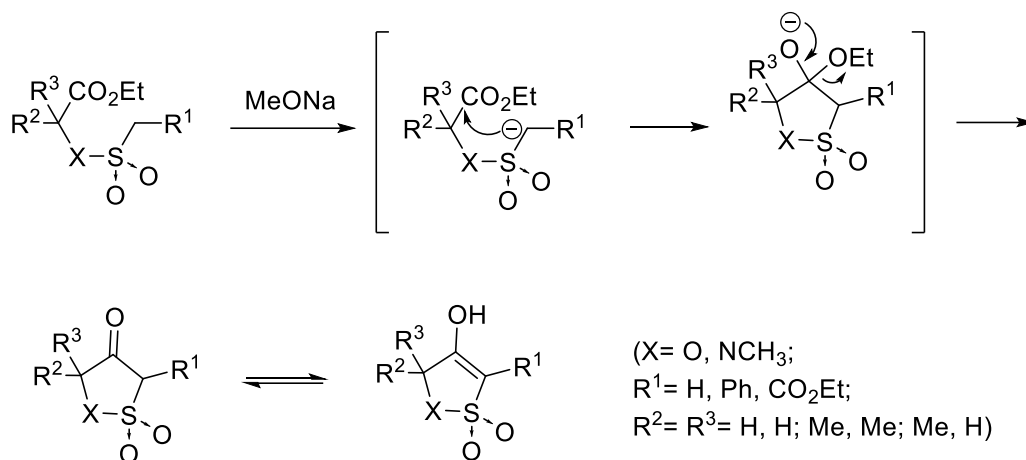


Схема 1.10 – CSIC-реакція з естерами карбонових кислота як електрофілами

Визначення значень pK_a циклічних продуктів показало, що вони існують переважно у вигляді енольних форм. Інші автори також продемонстрували реакційну здатність цих субстратів з альдегідами в альдольноподібних реакціях з утворенням продуктів типу Кневенагеля.^[37] Нарешті, цікаво відзначити, що подібну реакційну здатність було описано Штахелем для аналогічних естерів, таких як *O*- та *N*-метилфосфонати, з утворенням 1,2-оксафосфолан-4-онів та 1,2-азафосфолідин-4-онів, відповідно.^[39]

Також стало відомо про реакції CSIC з γ -алкілсульфонілокси α,β -ненасиченими карбоновими естерами.^[40] Після дослідницьких експериментів було виявлено, що ЛДА/CuCN або ЛДА/AgCN є найкращим вибором основи для реакцій циклізації, що призводить до отримання сультонів зі значними виходами (Схема 1.11). У реакціях, в яких утворювалися нові стереоцентри (β , γ , γ_2), спостерігалася низька та змінна стереоселективність у співвідношеннях ізомерів.

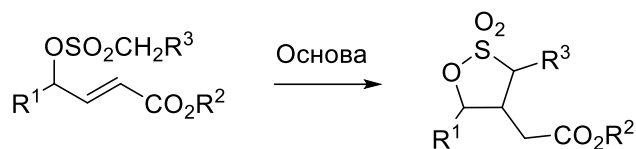


Схема 1.11 – *CSIC*-реакція з γ -алкілсульфонілюкси α,β -незаміщеними естерами карбонових кислот

1.1.5 Нітрили як електрофільні фрагменти

Реакцію *CSIC* спостерігали, коли ДБУ обробляли ціаномезилатом (Схема 1.12), що дало неочікуваний продукт з виходом 89% та єдиний ізолюваний продукт.^[41] У цьому випадку проміжний продукт, за умов м'якого гідролізу, дав іміногрупу, яка таутомеризувалась до більш стабільної енамінової функції, залишаючи ендо-алкен, кон'югований з *S,S*-діоксидним фрагментом. Інші основи та розчинники, такі як NaOH в ацетонітрилі або NaN в диметоксиетані, виявилися однаково ефективними в реакції *CSIC*. У повній статті три роки потому обсяг реакції був проаналізований шляхом отримання інших ціаномезилатів у цукрі (фуранозі або піранозі)^[42] та нуклеозидних шаблонах.^[43] Лише зрідка неуглеводний субстрат (адамantanон) використовувався як кетонвмісний вихідний матеріал для реакції *CSIC*.^[44] Таким чином, за допомогою цієї методології було отримано низку енантіомерно чистих 4-аміно-1,2-оксатіолових *S,S*-діоксидів з хорошими виходами зі складних та високофункціоналізованих попередників.

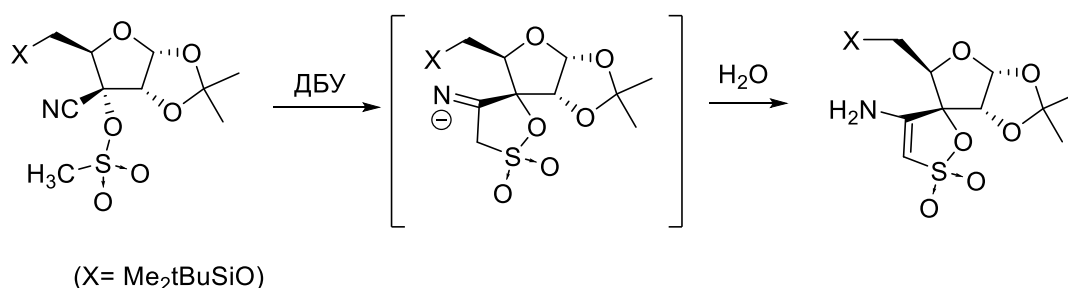


Схема 1.12 – *CSIC*-реакція з ціаномезилатами на вуглеводних матрицях

У 1994 році Лютман описав реакцію CSIC з ціаномезильованим хінуклідом, використовуючи водний розчин аміаку як промотируючу основу. Спіропохідну було виділено з виходом 82% (Схема 1.13).^[45]



Схема 1.13 – CSIC-реакція з ціаномезилатами на хінуклідинових субстратах

У 1997 році Сіміг^[46] та Марко^[47, 48] незалежно один від одного описали реакції CSIC з простими, легкодоступними алкансульфонатами та нітрилами як електрофілами. Ця очевидна та корисна хімія не була досліджена та іншими дослідниками в цій галузі раніше. Ці дослідження сприяли узагальненню та розширенню інтересу до цих типів синтетичних перетворень, демонструючи, що реакції CSIC з нітрилами можуть бути ширше застосовані до різноманітних простих кетонів, щоб отримати різноманітний та великий масив заміщених 1,2-оксатіол S,S-діоксидів.

Сіміг^[46] приготував серію ціаномезилатів та піддав їх умовам CSIC з гідридом натрію в ТГФ, щоб отримати 4-аміно-5H-1,2-оксатіол S,S-діоксиди з хорошими виходами (Схема 1.14). Ці проміжні продукти були перетворені на β-аміно та β-оксосультонові кислоти.

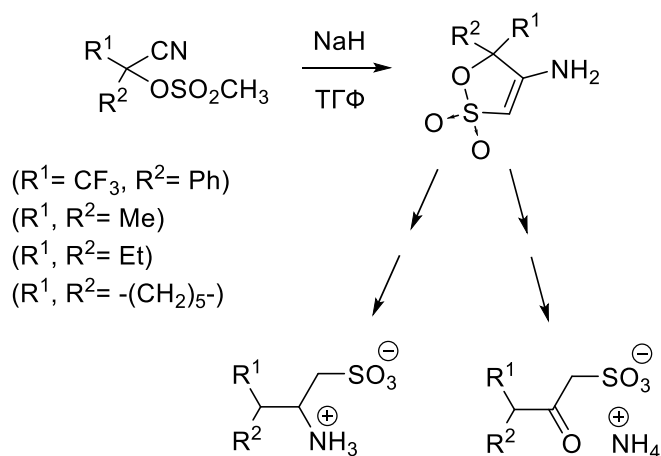


Схема 1.14 – CSIC-реакція з ціаномезилатами

Аналогічно, Марко^[47, 48] приготував серію ціаноалкансульфонатів ($R=H, Me, Ph$) та використав їх у *CSIC* реакціях за участю гідриду натрію в ТГФ або ДБУ в ацетонітрилі, щоб отримати різнозаміщені 4-аміно-5*H*-1,2-оксатіол *S,S*-діоксиди (Схема 1.15). Ці проміжні продукти також були піддані реакціям кислотного гідролізу, трансамінування та *N*-ацилювання. У наступній публікації реакцію *CSIC* було вивчено більш детально шляхом ідентифікації субстратів у випадках, коли реакція була невдалою, та шляхом демонстрації її застосування до ціаноалкансульфонатних фрагментів *N*-бензил(або етоксикарбоніл)піперидонів.^[49] Важливою та абсолютно безпрецедентною особливістю, яка ще не розкрита, була потенційна реакція *CSIC* зі зручно функціоналізованими ціаноалкансульфонатами, отриманими з альдегідів. Було виявлено, що відповідні похідні бензальдегідів не дали очікуваних продуктів, але, навпаки, реакція *CSIC* була успішною у випадку ціаноалкансульфонатів, отриманих з алкільних альдегідів.^[50, 51]

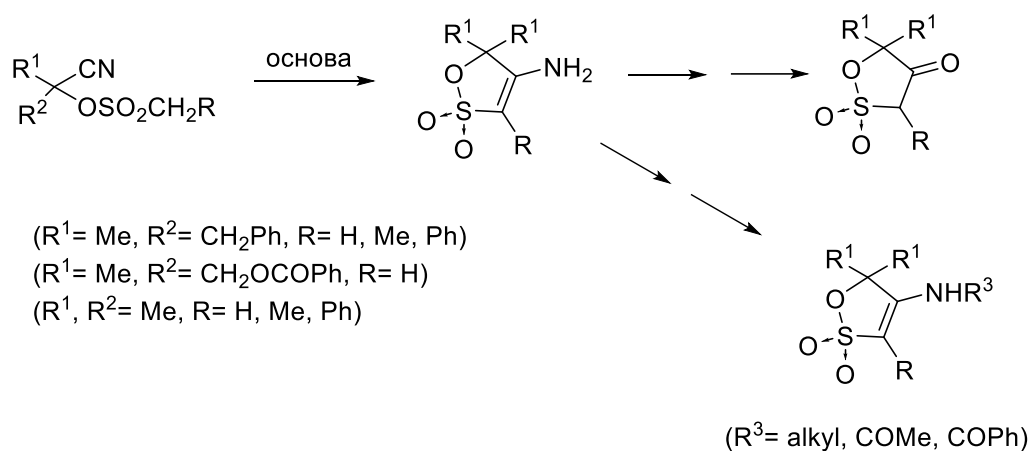


Схема 1.15 – *CSIC* реакція з ціаномезилатами

В подальших дослідженнях, Добриднєв та співавтори^[52, 53] модернізували метод синтезу сультонів з визначеними структурними фрагментами. Зокрема, сульфонілювання легкодоступних ціаногідринів сульфонілхлоридами, що містять сильні електроноакцепторні групи (EWG) (а саме CO_2Me , CN або $p\text{-}C_6H_4CO_2Me$) в α -положенні, дозволило отримати відповідні α -функціоналізовані β -енаміно- γ -сультони в режимі «one-pot». Альтернативно, використання

фенілметансульфонілхлориду за аналогічних умов реакції призвело до утворення проміжного сульфонату. Останній вступав у реакцію *сульфа*-Торпа при взаємодії з *t*-BuOK, що дало цільовий α -феніл- β -енаміно- γ -сультон (Схема 1.16).

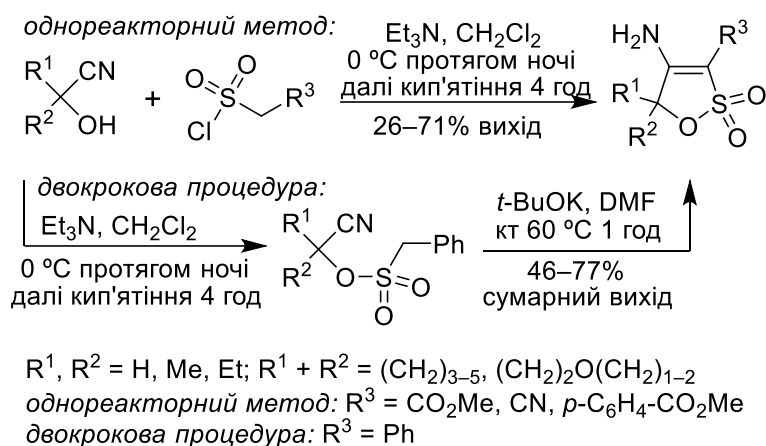


Схема 1.16 – Модифікований однореакторний метод та двокрокова процедура синтезу сультонів за реакцією *сульфа*-Торпа

1.2 Синтез сультонів методом сульфонування

Іншим, не менш важливим методом можна вважати реакцію сульфонування при обговоренні синтезу сультонів. Багато з них було отримано за класичними або оновленими методиками сульфонування. Так, І. Сударма та співавтори провели реакцію евгенілацетату з хлорсультоною кислотою, що дозволило отримати бензоанельований δ -сультон з показовим виходом. Автори припустили, що реакція протікає через початкове приєднання ClSO_3H до екзоциклічного подвійного зв'язку $\text{C}=\text{C}$ (згідно з правилом Марковникова) з подальшим внутрішньомолекулярним сульфонуванням та наступним кислотно-опосередкованим розщепленням естерного фрагмента під дією HCl , що виділяється^[54, 55] (Схема 1.17).

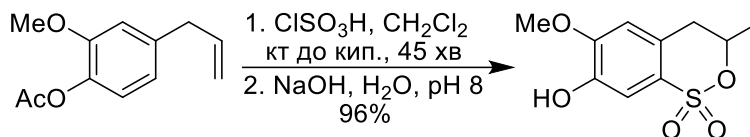


Схема 1.17 – Синтез сульфонів за реакцією сульфонілювання з використанням хлорсульфонової кислоти

А. Будінська та Х. Веннемерс вивели сульфонілювання на новий рівень, продемонструвавши синтетичну цінність хіральних трифлуорометилсультонів (трифлонів). Зокрема, спирт було перетворено на хіральний δ -сультон шляхом внутрішньомолекулярного заміщення групи CF_3 в умовах, опосередкованих Cs_2CO_3 [55, 56] (Схема 1.18).

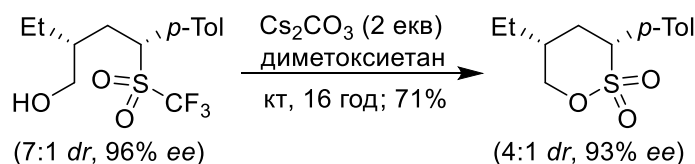


Схема 1.18 – Сульфонілювання спиртів з використанням хіральних трифлонів

К. Міцудо та С. Шуга розробили метод синтезу поліанельованих δ -сультонів шляхом електрохімічного дегідрогенізаційного формування зв'язку $\text{C}-\text{O}$. Електрохімічну циклізацію сульфохлорида проводили в режимі постійної сили струму (CC) у середовищі $\text{MeCN} - \text{H}_2\text{O}$ на платинових електродах, використовуючи K_2CO_3 як основу та LiClO_4 як добавку. Метод продемонстрував широке коло субстратів та хороші виходи цільових сультонів (Схема 1.19). [55, 57]

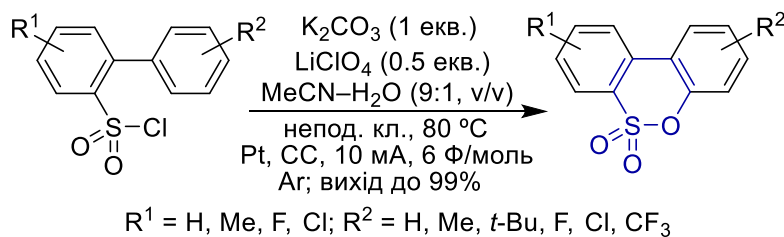


Схема 1.19 – Сульфонілювання шляхом електрохімічної циклізації

К. Лін та співавтори розробили унікальний метод синтезу 5- та 6-членних гідразонілсультонів, заснований на стратегії фотоіндукованого сульфонілювального сполучення. Зокрема, УФ-опромінення вихідних сульфокислот спричиняє фотоіндукований розклад тетразол-5-ільного фрагмента, розташованого в *орто*-положенні, що призводить до утворення інтермедиату — нітриліміну. Останній миттєво зазнає внутрішньомолекулярного сульфонілювання, що зрештою дозволяє отримати цільові гідразоніл- γ - та δ -сультони (Схема 1.20).^[55, 58, 59]

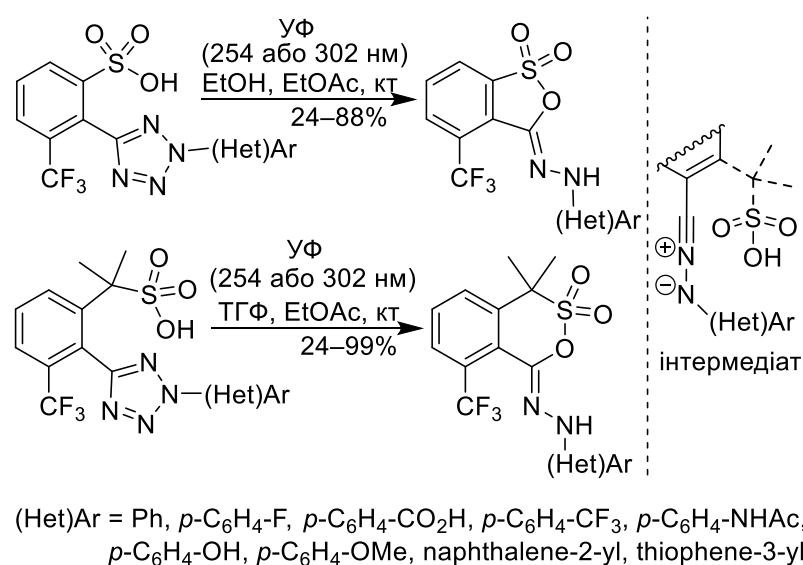


Схема 1.20 – Синтез сультонів шляхом фотоіндукованого сульфонілювального сполучення

1.3 Синтез сультонів шляхом радикальної інтрамолекулярної циклізації

А. Штудер та співавт. розробили концептуально новий підхід до синтезу γ -сультонів, що базується на реакції аринів з нітроксилами. Зокрема, α,β -ненасичений сульфонатний естер використовувався як прекурсор для генерованого *in situ* арину, який відіграв роль радикального акцептора у взаємодії з ТЕМПО (2,2,6,6-тетраметилпіперидин-1-оксидом). Це ініціювало швидку 5-екзо-циклізацію з утворенням відповідного циклізованого алкільного радикалу, який згодом був

перехоплений другим еквівалентом ТЕМПО, що зрештою призвело до отримання бензоанельованого сультону (Схема 1.21).^[55, 60]

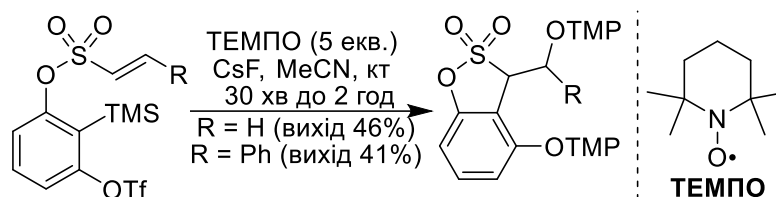


Схема 1.21 – Синтез сультонів за ТЕМПО – індукованої циклізації

Ще один цікавий приклад продемонстрували Ц. Шень та співавт., які провели реакцію аліттозилату із трифлуорометилуювальним реагентом на основі іліду селену. Опромінення синім світлодіодом (LED) в умовах синергетичного каталізу кислотою Льюїса та фоторедокс-каталізу ініціювало каскад радикального приєднання–циклізації, що дозволило отримати трифлуороетилзаміщений бензосультон (Схема 1.22).^[55, 61]

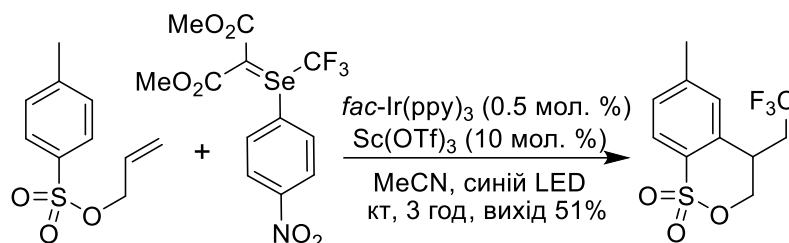


Схема 1.22 – Каталітичний синтез сультонів з використанням іліду селену під дією LED

Зрештою, Ф. Родрігес та співавтори описали унікальну радикальну циклізацію алкінвмісних хлоросульфатів, опосередковану TMS_3SiH (TMCC), що дозволило отримати 6–10-членні сультони, які містять спіроциклічний фрагмент. Реакція протікала через стадію формування алкоксисульфонільного радикалу з його подальшою внутрішньомолекулярною взаємодією з алкінним фрагментом (Схема 1.23).^[55, 62]

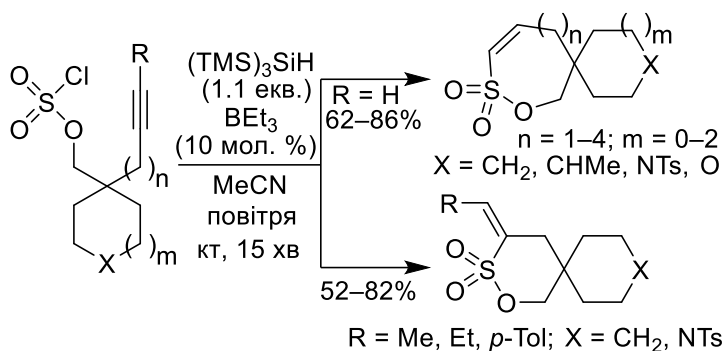


Схема 1.23 – ТМСС – опосередкована циклізація у сультони

1.4 Синтез сультонів шляхом метатезису із замиканням циклу

Лінійні сульфонати, що містять термінальні алкенові групи на обох кінцях ланцюга, є придатними субстратами для реакції метатезису із замиканням циклу. Ця реакція каталізується рутенієвими карбеновими комплексами (каталізаторами Граббса 1-го та 2-го поколінь), названими на честь лауреата Нобелівської премії Роберта Граббса (2005 р.). Ефективність цієї стратегії була продемонстрована К. Алі та П. Метцом, які перетворили ненасичені сульфонати на ненасичені сультони та легкий етилен (Схема 1.24).^[55, 63]

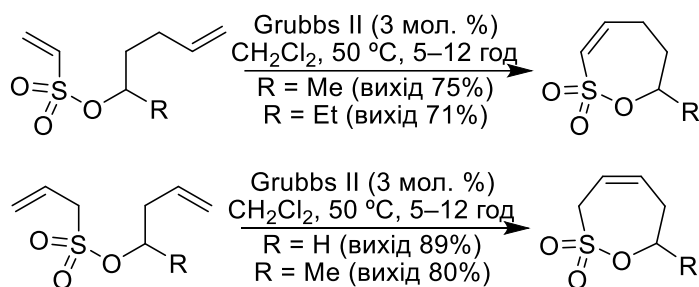


Схема 1.24 – Синтез сультонів за реакцією метатезису

1.5 Біологічна активність циклічних сульфонатів

Дослідження М. Х. Камараси та співавт.^[64–66] присвячене розробці та вивченню біологічної активності альдопентозо-похідних сультонів як специфічних нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази вірусу ВІЛ-1. Авторами

описано синтез серії сполук, структурною особливістю яких є аннелювання α,β -ненасиченого γ -сультонного циклу (1,2-оксатіол-2,2-діоксиду) до *D*-рибо- або *D*-ксилофуранозного каркасу через положення *C3* та *C5*.

У ході біологічних випробувань було встановлено, що синтезовані циклічні сульфонати виявляють виражену здатність пригнічувати реплікацію ВІЛ-1 у культурах клітин МТ-4. Механізм дії цих сполук пов'язаний із селективним інгібуванням РНК-залежної ДНК-полімеразної активності зворотної транскриптази ВІЛ-1 за алостеричним типом. У роботі зазначено, що на відміну від нуклеозидних аналогів, дані сультони не потребують метаболічної активації (фосфорилювання) і діють шляхом нековалентного зв'язування у гідрофобній кишені ферменту.

Аналіз взаємозв'язку «структура — активність» показав, що рівень противірусної дії суттєво залежить від природи замісників у положеннях *C1* та *C2* фуранозного кільця. Найбільш активні похідні містили ліпофільні бензильні або тритильні групи, що забезпечувало значення IC_{50} на рівні мікромолярних концентрацій. Окрему увагу автори приділили селективності: було продемонстровано, що отримані сультони є специфічними виключно щодо ВІЛ-1 і не інгібують зворотну транскриптазу ВІЛ-2, а також еукаріотичні ДНК-полімерази α,β та γ навіть у концентраціях понад 200 мкг/мл. Крім того, сполуки продемонстрували низьку цитотоксичність, що дозволило авторам позиціонувати альдопентозо-похідні сультони як перспективний клас селективних антивірусних агентів із високим терапевтичним індексом.

У праці С. ДеКастро та співавторами ^[67] описано розробку та дослідження біологічної активності нового сімейства ненуклеозидних інгібіторів на основі 4-бензилокси- γ -сультонів. Дослідження було зосереджено на пошуку ефективних засобів проти цитомегаловірусу людини (HCMV) та вірусу вітряної віспи (VZV). Авторами синтезовано серію похідних 1,2-оксатіолан-2,2-діоксиду, функціоналізованих у четвертому положенні сультонного циклу різними бензилокси-замісниками.

Згідно з результатами вірусологічного скринінгу, встановлено, що дані сполуки виявляють селективну активність щодо HCMV та VZV у мікромолярному

діапазоні концентрацій EC_{50} від 2.4 до 15 мкМ). Важливою особливістю ідентифікованих сульфонів є їхня виражена специфічність: сполуки виявилися неактивними щодо вірусів простого герпесу 1-го та 2-го типів (HSV-1, HSV-2). Механізм антивірусної дії, запропонований авторами, базується на прямому інгібуванні вірусної реплікації без потреби у попередній метаболічній активації (фосфорилуванні) клітинними кіназами, що зазвичай є необхідним для класичних нуклеозидних аналогів (наприклад, ацикловіру).

Дослідження взаємозв'язку «структура-активність» (SAR) виявило, що ключовим фармакофором є γ -сультоновий фрагмент, а наявність та характер заміщення у бензиловому кільці суттєво впливають на силу протівірусної відповіді. Найвищу активність продемонстрували похідні, що містять електроноакцепторні замісники (наприклад, атоми галогенів) у пара-положенні бензилоксигрупи. Крім того, встановлено, що заміщення у положенні 3 самого сультонового кільця об'ємними алкільними групами призводить до втрати активності, що вказує на суворі стеричні обмеження у зв'язувальному центрі біологічної мішені.

Окремо відзначено низьку цитотоксичність даного класу циклічних сульфонатів ($CC_{50} > 100$ мкМ), що забезпечує високий індекс селективності. Таким чином, результати роботи ДеКастро та співавт. підтвердили перспективність використання 4-функціоналізованих γ -сультонів як структурних прототипів для створення нових протівірусних засобів, здатних долати резистентність вірусів до стандартної нуклеозидної терапії.

У фундаментальному огляді Патані та ЛаВу (1996) ^[68] систематизовано принципи раціонального дизайну лікарських засобів, де особливу увагу приділено концепції біоізостеризму. Автори визначають сультони (циклічні сульфонати) як ефективні некласичні біоізостери лактонів (циклічних естерів). Така заміна базується на структурній та електронній аналогії між лактонним та сультоновим фрагментами, проте дозволяє цілеспрямовано модифікувати фармакологічний профіль сполук.

Згідно з викладеними в роботі положеннями, перехід від лактона до сультона супроводжується заміною карбонільної групи ($C=O$) на сульфонільну (SO_2), що призводить до зміни геометрії молекули з плоскої тригональної (sp^2 -гібридизація вуглецю) на тетраедричну (sp^3 -подібна конфігурація атома сірки). Це дозволяє сультоновому кільцю імітувати перехідний стан гідролізу естерів, що є критично важливим для створення інгібіторів ферментів. Крім того, атоми кисню сульфогрупи виступають потужнішими акцепторами водневих зв'язків порівняно з карбонільним киснем, що посилює афінність ліганда до відповідних амінокислотних залишків у рецепторі.

У праці наголошується, що використання сультонів як біоізостерів лактонів дозволяє значно підвищити метаболічну стабільність молекул. Циклічні сульфонати є стійкішими до дії естераз та гідролітичного розщеплення в умовах *in vivo*, що подовжує час напіввиведення препарату та покращує його біодоступність. Окрім цього, заміна карбонільного фрагмента на сульфонільний впливає на розподіл електронної густини та ліпофільність ($\log P$) молекулярного шаблону, що дає змогу тонко налаштовувати здатність сполуки проникати крізь біологічні мембрани. Таким чином, Патані та ЛаВу позиціонують сультони як стабільні та функціонально багаті еквіваленти лактонів, використання яких відкриває шлях до створення нових поколінь біологічно активних речовин із покращеними фармакокінетичними властивостями.

1.6 SuFEx-фрагменти як ковалентні інгібітори

У фундаментальній роботі Дж. Донг, К. Шарплесса та співавт. (2014) ^[69] представлено концепцію реакції обміну флуору при сірці (VI) (SuFEx), яку автори позиціонують як новий напрям клік-хімії. Основний акцент у праці зроблено на унікальній реакційній здатності сполук, що містять зв'язок $S(VI)-F$ (зокрема сульфонілфлуоридів SO_2F та флуоросульфатів OSO_2F , та їхньому застосуванні як превілейованих «електрофільних боеголовки» (warheads) для ковалентного інгібування біомакромолекул.

Авторами детально обґрунтовано переваги S(VI)–F зв'язку над традиційними сульфонілхлоридами: він характеризується винятковою термодинамічною стабільністю та кінетичною інертністю до гідролізу та неспецифічного нуклеофільного перетворення в біологічних середовищах. У контексті ковалентного інгібування введено термін «сплячі електрофіли» (sleeping electrophiles). Запропонована концепція базується на тому, що сульфонілфлуориди залишаються неактивними до моменту потрапляння в активний або алостеричний центр білка, де завдяки ефекту наближення (proximity-induced reactivity) та специфічному мікрооточенню відбувається активація зв'язку S–F з подальшою ковалентною модифікацією залишків тирозину, серину, лізину або треоніну.

У роботі продемонстровано, що використання SuFEx-активних груп дозволяє створювати інгібітори, які забезпечують незворотне зв'язування з мішенню з високою хемо- та регіоселективністю. Це зумовлено високою енергією зв'язку S–F, яка вимагає специфічної стабілізації перехідного стану в кишені ферменту для здійснення реакції заміщення. Описаний підхід відкриває широкі можливості для хімічної біології та дизайну ліків, де ковалентне інгібування дозволяє досягати тривалого терапевтичного ефекту та долати проблему резистентності. Автори наголошують, що впровадження флуоросульфонатних та сульфонілфлуоридних фрагментів у структуру органічних молекул, зокрема сультонів та їхніх аналогів, є стратегічно важливим для створення прецизійних молекулярних інструментів для ковалентної модифікації протеому.

У нещодавній роботі С. Ду, П. Джана та співавторів (2024) ^[70] представлено критичний аналіз еволюції застосування сульфонілфлуоридів, які розглядаються як «мікрокосм» глибокої інтеграції синтетичної хімії та хімічної біології. Автори наголошують, що роль сульфонілфлуоридних фрагментів вийшла далеко за межі класичної SuFEx-клік-хімії, перетворившись на превілейований інструмент для прецизійного дизайну лікарських засобів.

Згідно з висновками дослідників, унікальність зв'язку S(VI)–F полягає у його здатності забезпечувати баланс між кінетичною стабільністю та керованою реакційною здатністю.

На відміну від традиційних електрофілів (наприклад, акцепторів Міхаеля), сульфонілфлуориди демонструють низьку базову активність, проте миттєво активуються в активних центрах білків за рахунок ефекту наближення (*proximity-induced reactivity*). Це дозволяє використовувати їх для ковалентної модифікації не лише активованих залишків серину чи треоніну, а й «важкодоступних» залишків тирозину та лізину, що значно розширює простір потенційних мішеней у протеомі.

Автори описують інноваційний підхід до створення SuFEx-керованих деградаторів. Впровадження сульфонілфлуоридної «боєголовки» у структуру PROTAC-молекул дозволяє досягати незворотного зв'язування з білком-мішенню, що суттєво підвищує ефективність залучення E3-убіквітинлігаз та пришвидшує каскад протеосомної деградації онкогенних факторів.

Завдяки високій стійкості до гідролізу, сульфонілфлуориди ідеально підходять для розробки зондів, що працюють у складних біологічних системах *in vivo*. У роботі наведено приклади використання флуорогенних сульфонілфлуоридів, які активують свій флуоресцентний сигнал лише після формування ковалентного зв'язку з мішенню, забезпечуючи високу контрастність зображення та мінімальний фоновий шум.

Особливу увагу приділено синергії SuFEx-реакцій із методами комп'ютерного моделювання та високопродуктивного скринінгу. Автори доводять, що використання бібліотек сульфонілфлуоридів у поєднанні з рентгеноструктурним аналізом кристалів білка (*fragment-based drug discovery*) дозволяє ідентифікувати нові алостеричні центри, які раніше вважалися «непіддатливими до лікування» (*undruggable*).

Окремої уваги у контексті обґрунтування вибору об'єктів дослідження заслуговує фундаментальна праця Ц. Цзеня, К. Б. Шарплесса та співавторів^[71], опублікована у журналі *Proceedings of the National Academy of Sciences* у 2019 році. Дане дослідження присвячене агностичному пошуку ковалентних інгібіторів еластази нейтрофілів людини (HNE) за допомогою методології SuFEx, що стало важливою віхою у розвитку сучасної медичної хімії. Автори продемонстрували, що використання флуоросульфатів та сульфонілфлуоридів дозволяє ідентифікувати

високоактивні ліганди навіть без детального попереднього знання архітектури активного центру мішені, що базується на принципі «виживання найсильнішого» електрофіла у специфічному біологічному мікрооточенні.

У роботі було переконливо доведено, що флуоросульфатна група виявляє унікальний поєднання високої кінетичної стабільності в умовах фізіологічних значень рН та виняткової здатності до ковалентної модифікації нуклеофільних залишків амінокислот, таких як серин, тирозин чи лізин, за умови їхнього просторового наближення в кишені зв'язування ферменту. Цей ефект, відомий як проксиміті-індукована реакційна здатність, дозволяє SuFEx-активним сполукам діяти як «сплячі електрофіли», які залишаються інертними в системному кровотоці, мінімізуючи неспецифічне алкілювання білків плазми, але миттєво активуються при потраплянні в каталітичний центр еластази. Експериментальні дані, отримані авторами за допомогою мас-спектрометрії та рентгеноструктурного аналізу, підтвердили формування стабільного незворотного аддукту із залишком Ser195, що забезпечує тривалий інгібуючий ефект при наномолярних концентраціях.

Для даної дисертаційної роботи результати групи Шарплесса мають критичне методологічне значення, оскільки вони легітимізують використання сульфонілфлуоридних фрагментів як «електрофільних боєголовок» у структурі 5,5-дизаміщених-1,2-оксатіолан-4-он 2,2-діоксидів. Встановлена Цзенем виняткова хемоселективність SuFEx-груп щодо серинових протеаз безпосередньо корелює з нашою стратегією проектування амінометиліденових сульфонів **20c,d** як потенційних інгібіторів онкогенних кіназ та рецепторів. Таким чином, поєднання жорсткої структурної платформи сультонового циклу, що забезпечує афінність до мішені, та SuFEx-активної групи, що відповідає за акт ковалентного зв'язування, є теоретично обґрунтованим та перспективним підходом до створення прецизійних засобів терапії, здатної долати резистентність пухлинних клітин за рахунок незворотної модифікації протеому.

Крім того, успішна апробація агностичного підходу на прикладі еластази нейтрофілів відкриває широкі можливості для подальшого застосування синтезованих нами бібліотек сполук у функціональному скринінгу проти широкого

спектра біологічних мішеней, де сультоновий молекулярний шаблон може виступати у ролі універсального та стабільного носія для SuFEx-реакційноздатних центрів. Це підкреслює актуальність розроблених технологічних схем масштабування синтезу до препаративних кількостей, оскільки наявність значних обсягів чистої речовини є обов'язковою умовою для проведення повномасштабних вірусологічних та онкологічних випробувань, спрямованих на пошук нових хемотипів із високим індексом селективності.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

У результаті аналізу та систематизації літературних джерел за темою дослідження сформульовано методичне та теоретичне підґрунтя роботи, що дозволило дійти таких висновків:

1. Обґрунтовано доцільність біоізостерної заміни фрагмента тетронової кислоти на сульфонатний аналог — 1,2-оксатіолан-4-он 2,2-діоксид. Встановлено, що перехід від карбонільної групи до сульфонільної супроводжується зміною геометрії молекули з плоскої тригональної на тетраедричну, що дозволяє сультонам ефективно імітувати перехідний стан гідролізу естерів та забезпечує підвищену метаболічну стабільність.

2. Систематизовано основні методи формування сультонового циклу, серед яких ключове місце посідає карбаніон-опосередкована сульфонатна циклізація (реакція CSIC). Аналіз літератури підтвердив універсальність реакцій *сульфа*-Дікмана та *сульфа*-Зіглера-Торпа для отримання β -кето γ -сультонів із високою регіоселективністю, що є базою для подальшої розробки препаративних методик синтезу.

3. Проаналізовано альтернативні стратегії побудови циклічних сульфонатів, включаючи методи внутрішньомолекулярного сульфонілювання, радикальної циклізації та метатезису із замиканням циклу (RCM). Показано, що використання радикальних ініціаторів або фоторедокс-каталізу дозволяє

отримувати напружені та місткові сультонові системи, які є важкодоступними в умовах класичного іонного синтезу.

4. Оцінено прикладний потенціал циклічних сульфонатів як селективних ненуклеозидних інгібіторів вірусних ферментів (BIL-1, HCMV, VZV). Встановлено, що γ -сультоновий фрагмент виступає критично важливим фармакофором, здатним до алостеричного зв'язування у гідروفобних кишнях білків-мішеней без потреби у попередній метаболічній активації.

5. Визначено роль SuFEx-активних фрагментів у дизайні ковалентних інгібіторів нового покоління. Доведено, що впровадження сульфонілфлуоридних груп SO_2F у структуру сультонового молекулярного шаблону створює умови для прецизійної модифікації протеому, де зв'язок S-F виступає як «сплячий електрофіл», що активується виключно в мікрооточенні активного центру білка.

РОЗДІЛ 2. СИНТЕЗ, ДОСЛІДЖЕННЯ БУДОВИ ТА БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ 5,5-ДИЗАМІЩЕНИХ-1,2-ОКСОТІОЛАН-4-ОН 2,2-ДІОКСИДІВ

У другому розділі представлено результати комплексного дослідження, що охоплює повний цикл розробки та вивчення 5,5-дизаміщених-1,2-оксатіолан-4-он 2,2-діоксидів (бета-кетогамма-сультонів). Виклад матеріалу побудовано за логічною послідовністю: від розробки синтетичних стратегій та масштабування препаративного одержання цільових сполук до поглибленого вивчення їхньої просторової будови, таутомерного стану, реакційної здатності та біологічного потенціалу.^[72, 73]

Перша частина розділу присвячена методичним аспектам формування сультонного молекулярного шаблону. Розглянуто використання реакцій внутрішньомолекулярної циклізації за типом *сульфа*-Дікмана та *сульфа*-Циглера-Торпа. Наведено результати оптимізації процесів мезилування вихідних альфа-гідроксієстерів та ціаногідринів, що дозволило досягти стабільно високих виходів прекурсорів. Особливу увагу приділено переходу від мікролабораторних умов до технологічного масштабування. Описано умови препаративного синтезу ключових сполук у масштабі 0,5 кілограма, що потребувало розв'язання завдань щодо контролю температурного режиму в реакторах великого об'єму та впровадження оригінальних безекстракційних методів виділення напружених спіроциклічних сультонів.

Другий блок розділу присвячено встановленню структурних особливостей та вивченню явища кето-енольної таутомерії. На основі даних багатоядерної ЯМР-спектроскопії та монокристального рентгеноструктурного аналізу встановлено геометричні параметри гетероциклів. Досліджено вплив природи замісників у положенні "5" та вплив розчинника (зокрема ДМСО) на таутомерну рівновагу. Викладено теоретичне обґрунтування механізму енолізації, що базується на методах квантової хімії (DFT) та моделюванні поверхні потенційної енергії

переходу протона, де доведено роль специфічної сольватації у стабілізації енольних форм.

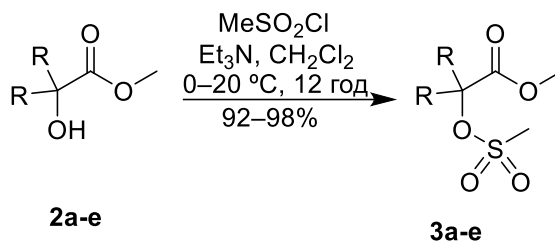
У третій частині розділу проаналізовано взаємозв'язок структура-активність (SAR) в ряду синтезованих сполук. Наведено результати кінетичних досліджень дейтерообміну та розрахунки молекулярного електростатичного потенціалу (MEP), що дозволили ідентифікувати реакційні центри для нуклеофільної та електрофільної атаки.

Завершальний підрозділ містить дані щодо біологічного профілю синтезованих субстратів. Викладено результати первинного скринінгу цитотоксичної активності *in vitro* щодо лінії клітин потрійного негативного раку молочної залози MDA-MB-231 та оцінку селективності дії відносно незлоякісних клітин МАЕС. Для раціоналізації біологічних ефектів наведено результати молекулярного докінгу, що ідентифікують ключові типи міжмолекулярних контактів у активних центрах онкогенних рецепторів та кіназ.

2.1 Синтез 5,5-дизаміщених-1,2-оксотіолан-4-он 2,2-діоксидів

5,5-диметил-1,2-оксатіолан-4-он 2,2-діоксид (**1a**) було обрано як модельну сполуку. Раніше вона була синтезована за реакцією *сульфа*-Дікмана (Розділ 1). Однак, для синтезу сполук з напруженими спіроциклами **1b-e** даний метод виявився неефективним. Тому, за мету було поставлено синтезувати β -кетогамма-сультони за новим розробленим методом. Дана модифікація дозволила додатково збільшити вихід отриманих сполук **1a**, додатково до синтезу сполук **1b-e**.

Для сполук **1a-e** як вихідні речовини було обрано комерційно доступні гідроксиестери **2a-e**. Першим етапом синтезу було сульфонілювання відповідних гідроксиестерів **2a-e** мезилхлоридом при охолодженні (0 °C) в середовищі метиленхлориду та триетиламіну у якості основи. Виходи для цільових мезилатів **3a-e** знаходились в межах від 92 до 98% відповідно (Схема 2.1).^[72–74]



2a, 3a) R = Me; **2b, 3b)** R + R = (CH₂)₂; **2c, 3c)** R + R = (CH₂)₃;
2d, 3d) R + R = (CH₂)₄; **2e, 3e)** R + R = (CH₂)₅

Схема 2.1 - Схема синтезу мезилатів гідроксиестерів **3a-e**

Спектроскопія ЯМР була обрана як основний метод ідентифікації процесу перебігу реакції та встановлення структури відповідних продуктів реакції.

Визначальним сигналом, що є характерним для мезилатів **3a-e** є трипротонний синглет зі значеннями хімічного зсуву 3,04-3,14 м.ч., який відповідає метилсульфоксильній групі. Як показову молекулу було обрано спіробутильний мезилат **3c** (Рисунок 2.1).

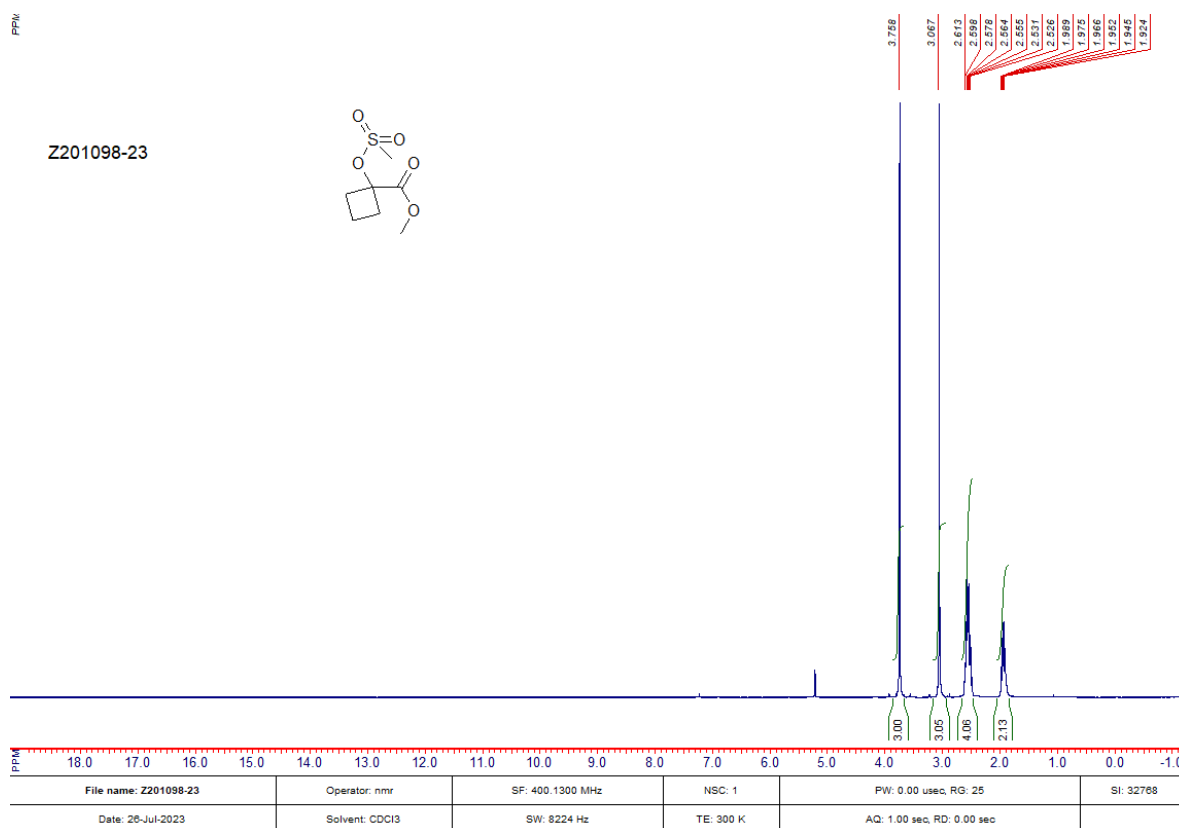


Рисунок 2.1 – Спектр ¹H ЯМР мезилату **3c** у дейтерохлороформі CDCl₃

Характеристичними для спектру ^{13}C ЯМР є сигнали карбона карбоксильної групи естеру з хімічним зсувом 170,22-172,58 м.ч. та сигнали карбона мезильсульфонільної групи мезильованих гідроксистерів **3a-e** із хімічним зсувом 39,47-40,99 м.ч. Спектр ^{13}C ЯМР представлений для мезилату **3c** (Рисунок 2.2).

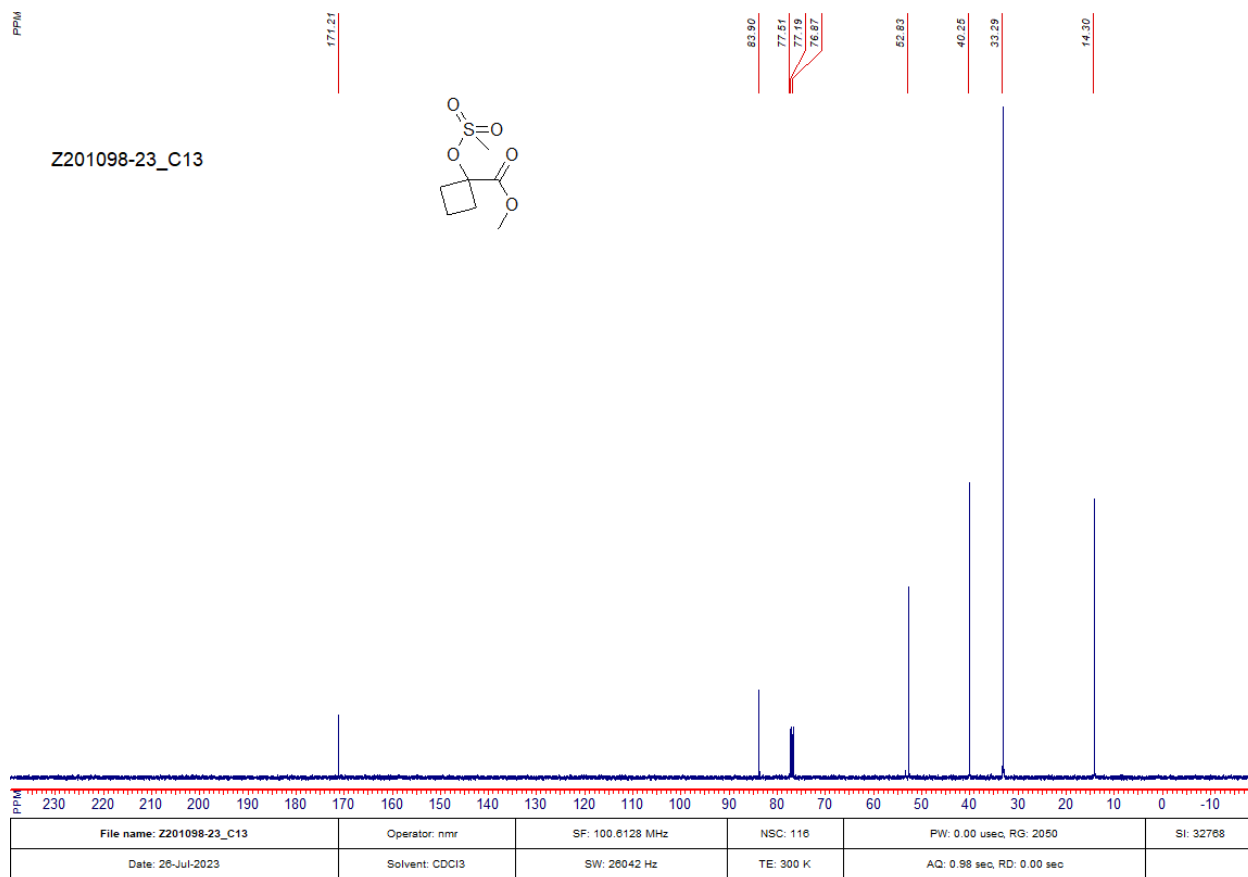


Рисунок 2.2 – Спектр ^{13}C ЯМР мезилату **3c** у дейтерохлороформі CDCl_3

Наступним кроком є конденсація сполук **3a-e** за реакцією *сульфа*-Дікмана з використанням *трет*-бутилату калію (або гідриду натрію) як основи у середовищі тетрагідрофурану (ТГФ), що призводило до утворення енолятів, обробка яких трифлуорооцтовою або оцтовою кислотами з використанням екстраційного методу очистки, призводила до утворення сультону **1a** із виходом 74%. Однак, для отримання сполук **1b-e** було виконано безекстракційне виділення, через їх від'ємне значення коефіцієнту розподілу $\log P$. Для цього отримані еноли після фільтрації від розчинника суспензували у дихлорометан, після чого їх обробляли відповідними кислотами (трифлуорооцтова або оцтова кислоти), після чого новий

отриманий осад відфільтровували та отримували цільові сультони **1b-e** із виходами 28 до 62% (Схема 2.2).

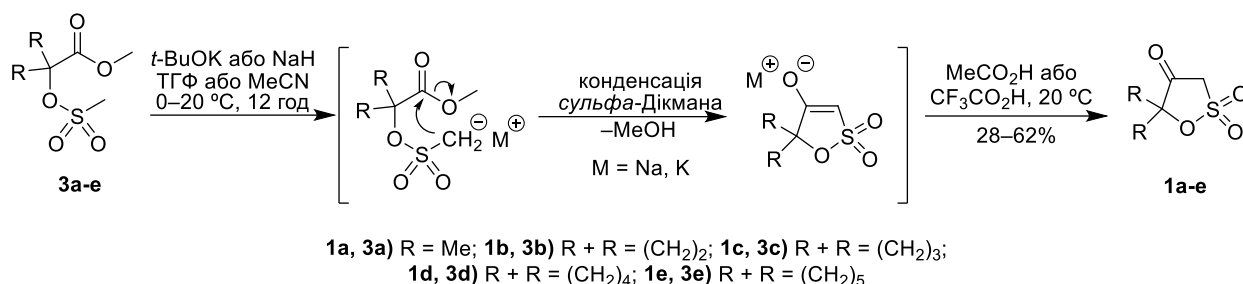


Схема 2.2 – Загальна схема конденсації метансульфонільних похідних гідроксиестерів **3a-e** у сультони **1a-e** за реакцією *сульфа-Дікмана*

На спектрах ¹H ЯМР у CDCl₃ характерними сигналами із хімічним зсувом 3,84-3,96 м.ч. був двохпротонний синглет метиленової групи отриманого сультону. Крім того, зникли сигнали, що є характерними для метильної групи метансульфонільного фрагменту вихідного мезилату (Рисунок 2.3).

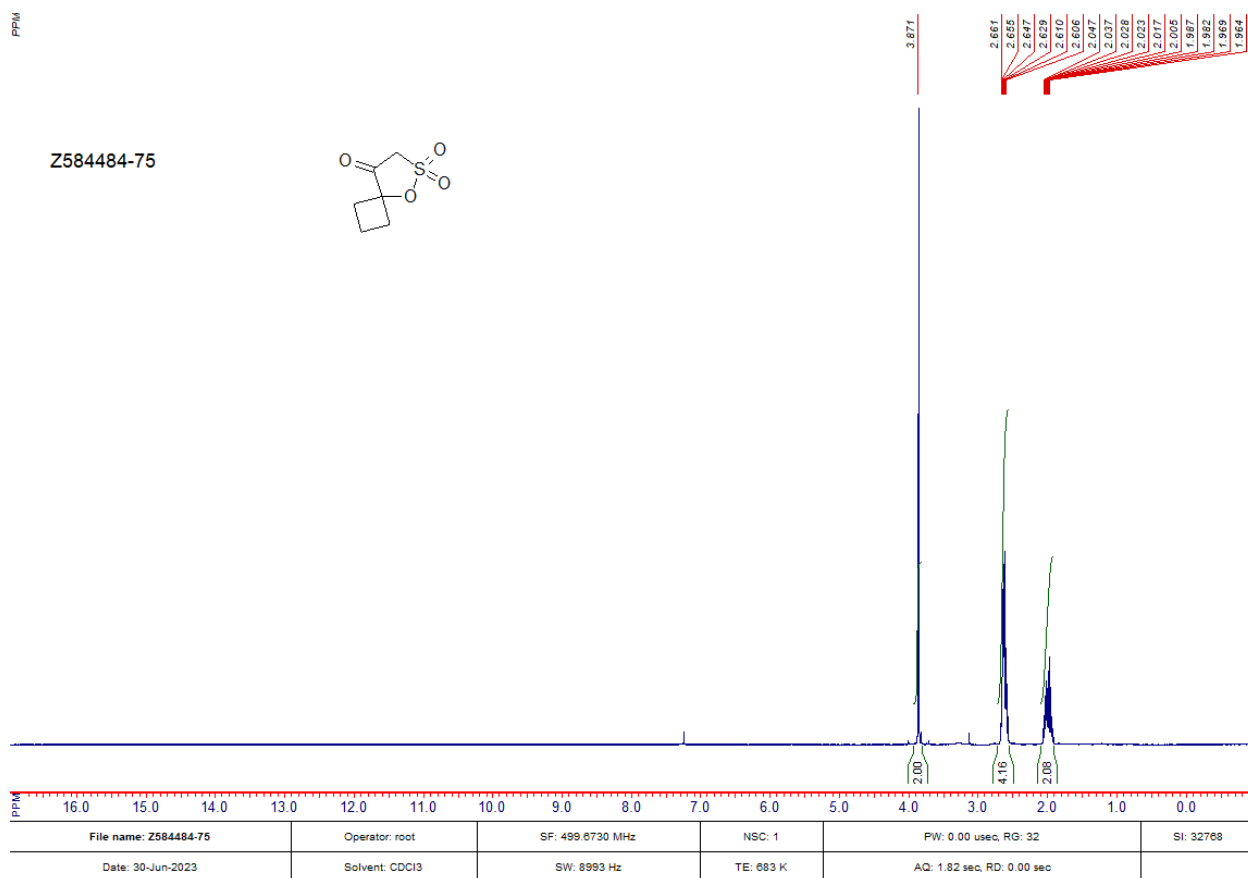


Рисунок 2.3 – Спектр ¹H ЯМР сультону **1c** у дейтерохлороформі CDCl₃

Аналогічно, на спектрі ^{13}C ЯМР було знайдено сигнали атома Карбону метиленової групи сультону, значення хімічного зсуву якого складає 51,74-53,64 м.ч. Крім того, характерна зміна значень хімічного зсуву для атома Карбону карбонільної групи до значень 197,49-201,36 м.ч. (Рисунок 2.4).

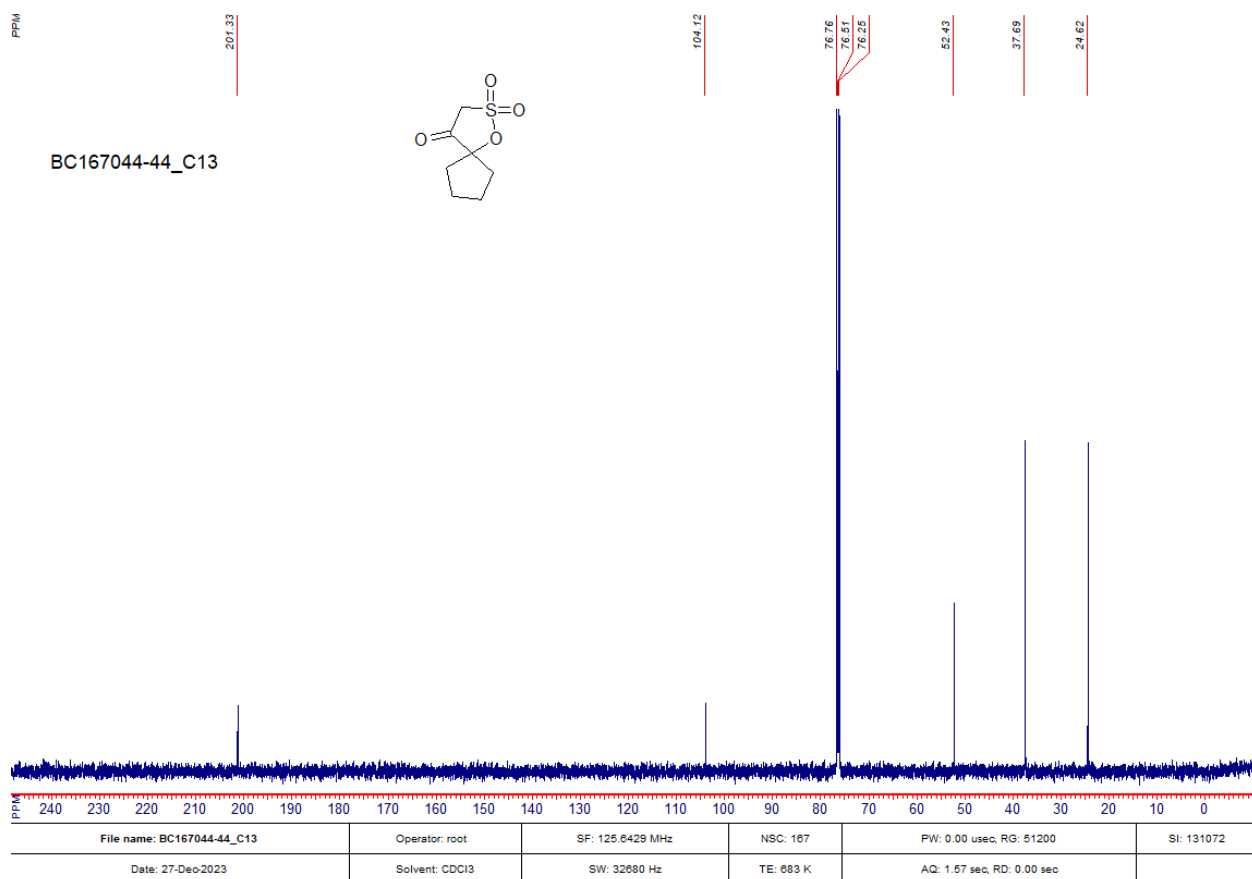
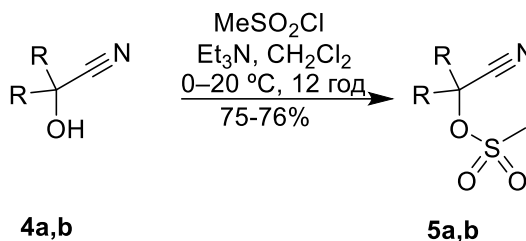


Рисунок 2.4 – Спектр ^{13}C ЯМР сультону **1d** у дейтерохлороформі CDCl_3

Альтернативним методом синтезу сультонів було використання конденсації *сульфа*-Циглера-Торпа як ключової реакції. Даний метод був опрацьований для сультонів **1a** та **1b**, оскільки вихідні речовини були комерційно доступними реагентами та як сполук із найбільш та найменш напруженим циклами.

У якості вихідних речовин використовувались ціангідрини **4a-b**. Аналогічно до конденсації *сульфа*-Дікмана, першим кроком було мезилювання вихідних сполук **4a-b** в середовищі дихлорометану при охолодженні з використанням мезилхлориду та триетиламіну у якості основи з утворенням відповідних метансульфонільних похідних ціангідринів **5a-b** (Схема 2.3).



4a, 5a) R = Me; **4b, 5b)** R + R = (CH₂)₂

Схема 2.3 – Схема синтезу метансульфонільних похідних **5a-b** з ціаногідринів **4a-b**

Наступним кроком була конденсація ціаногідринових похідних **5a-b** за реакцією *сульфа*-Циглера-Торпа в середовищі диметилиформаміду (DMF) при охолодженні з використанням *трет*-бутилату калію у якості основи з утворенням енамінів **6a-b**.

Після подальшого проведення гідролізу енамінів **6a-b** в кислих умовах з використанням трифлуороцтової кислоти в середовищі дихлорометану при кімнатній температурі утворювались відповідні сультони.

Однак, дана реакція мала певні обмеження. В описаних умовах реакції, дана конденсація дозволяла отримати лише диметилзаміщений сультон **1a**, а для спіроциклопропіл заміщеного сультону **1b** конденсація не відбувалась, а призводила до утворення побічних продуктів (Схема 2.4).

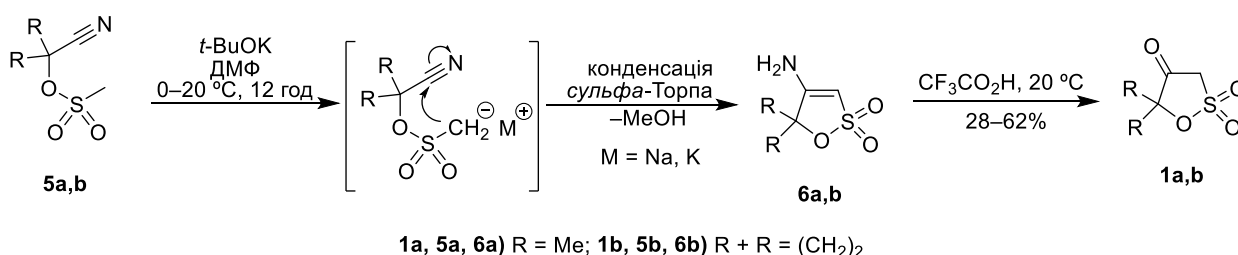


Схема 2.4 – Загальна схема конденсації мезитатів **5a-b** з утворенням енамінів **6a-b** за конденсацією *сульфа*-Циглера-Торпа з подальшим кислотним гідролізом і отриманням цільових сультонів **1a-b**

Для ідентифікації сполук, що брали участь у реакції *сульфа*-Циглера-Торпа так само, як і для сполук для реакції *сульфа*-Дікмана застосовувався метод спектроскопії ЯМР.

Для мезилату (напр., сполука **5a**, представлена на спектрі), отриманого на першій стадії на спектрі ^1H ЯМР у дейтерохлороформі є характерною поява синглету зі значенням 3,0-3,3 м.ч., що відповіде метансульфонільній групі (Рисунок 2.5).

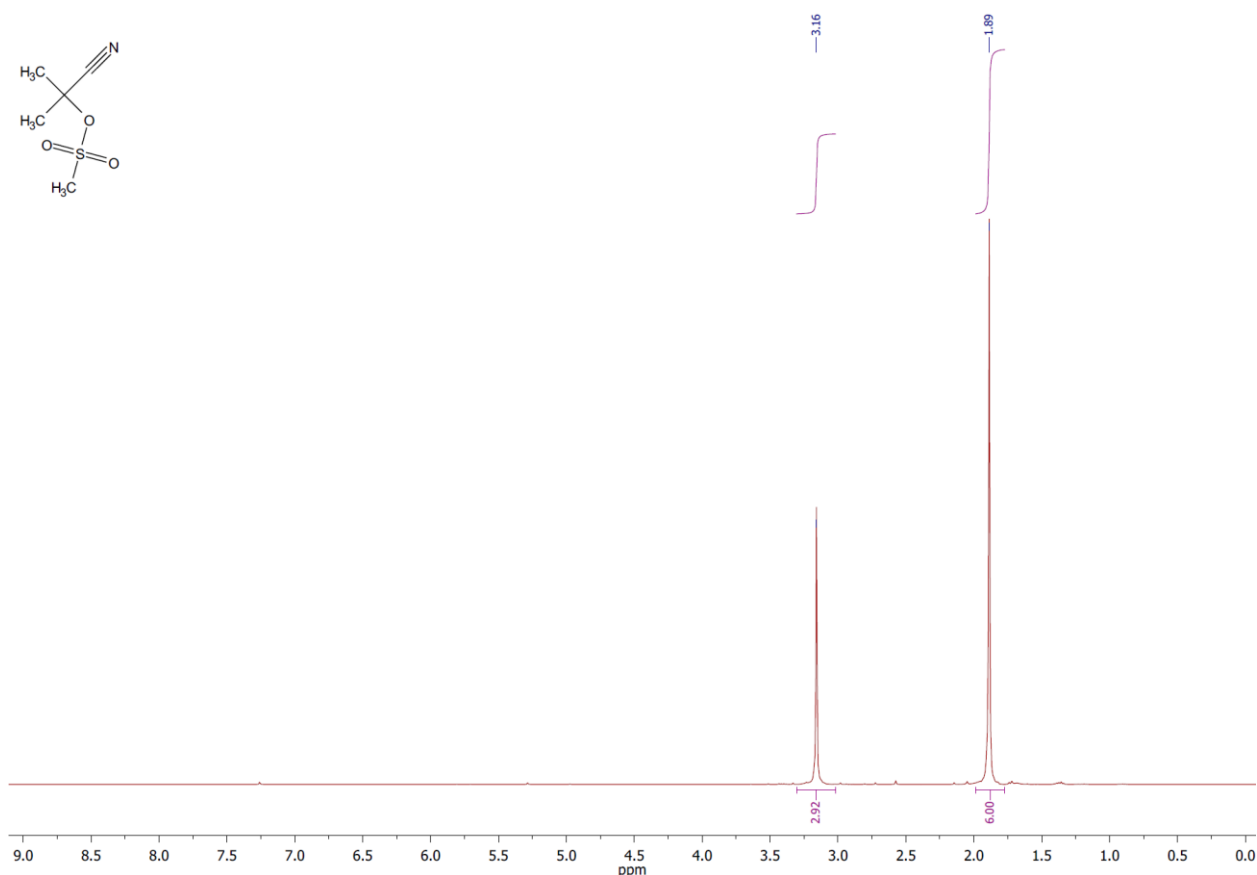


Рисунок 2.5 – Спектр ^1H ЯМР мезилату **5a** у дейтерохлороформі CDCl_3

Крім того, зі спектру ^{13}C можна побачити характерні сигнали: атома карбону нітрильної групи з хімічним зсувом 104,5-105,7 м.ч. та сигнали карбона мезилсульфонільної групи мезильованих ціангідринів **5a-b** із хімічним зсувом 39,8-41,2 м.ч. Спектр ^{13}C ЯМР представлений для мезилату **5a** (Рисунок 2.6).

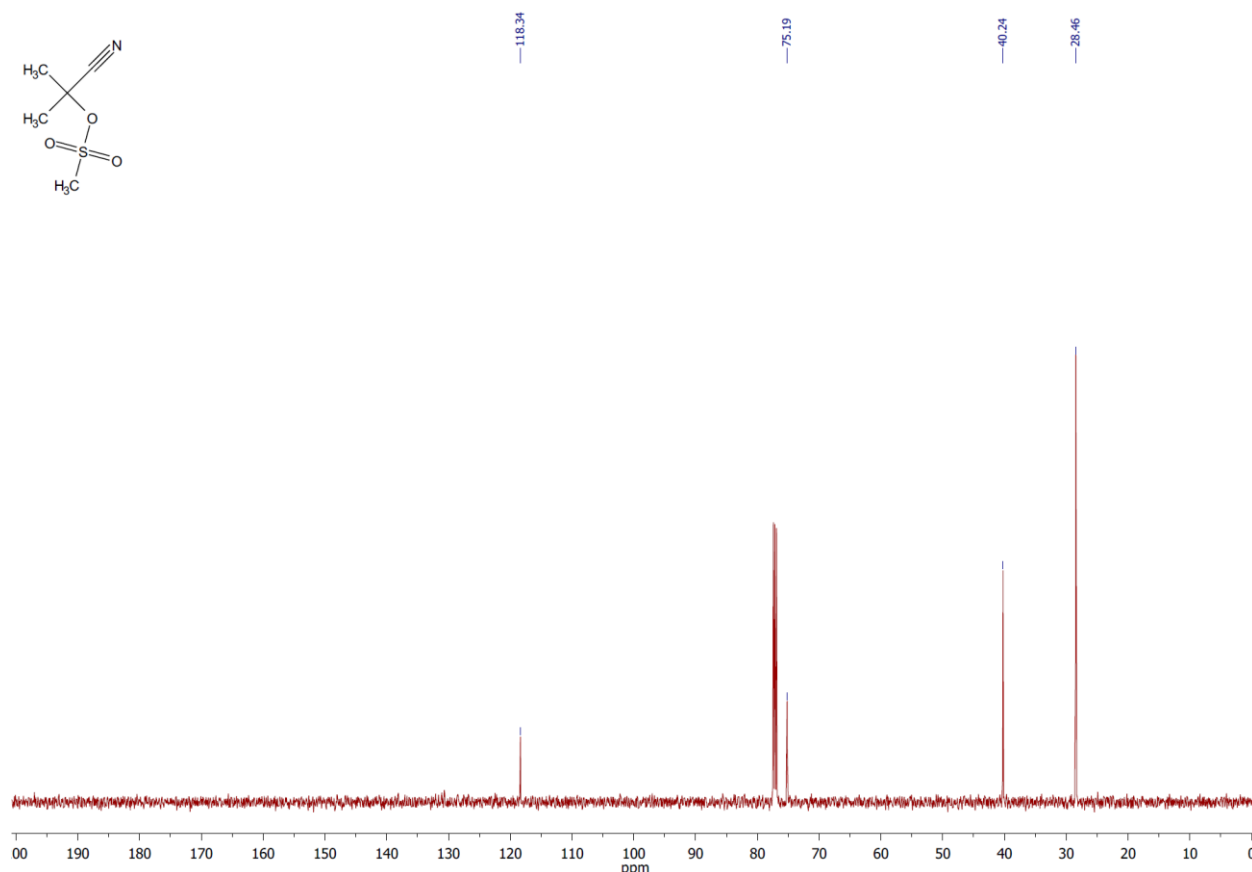


Рисунок 2.6 – Спектр ^{13}C ЯМР мезилату **5a** у дейтерохлороформі CDCl_3

Для енамінів **6a-b** у спектрі ^1H ЯМР (розчинник – ДМСО) характерним є наявність широких сигналів в межах 6,5-7 м.ч., які характерні для протонів аміно групи енамінового фрагменту. Крім того, сигнал в межах 1,4-1,6 м.ч. відповідає протонам двох метильних груп. Наявність сигналу в межах від 5,25-5,4 м.ч. вказує на наявність у структурі молекули алкенового протона, що належить енаміновому фрагменту (Рисунок 2.7).

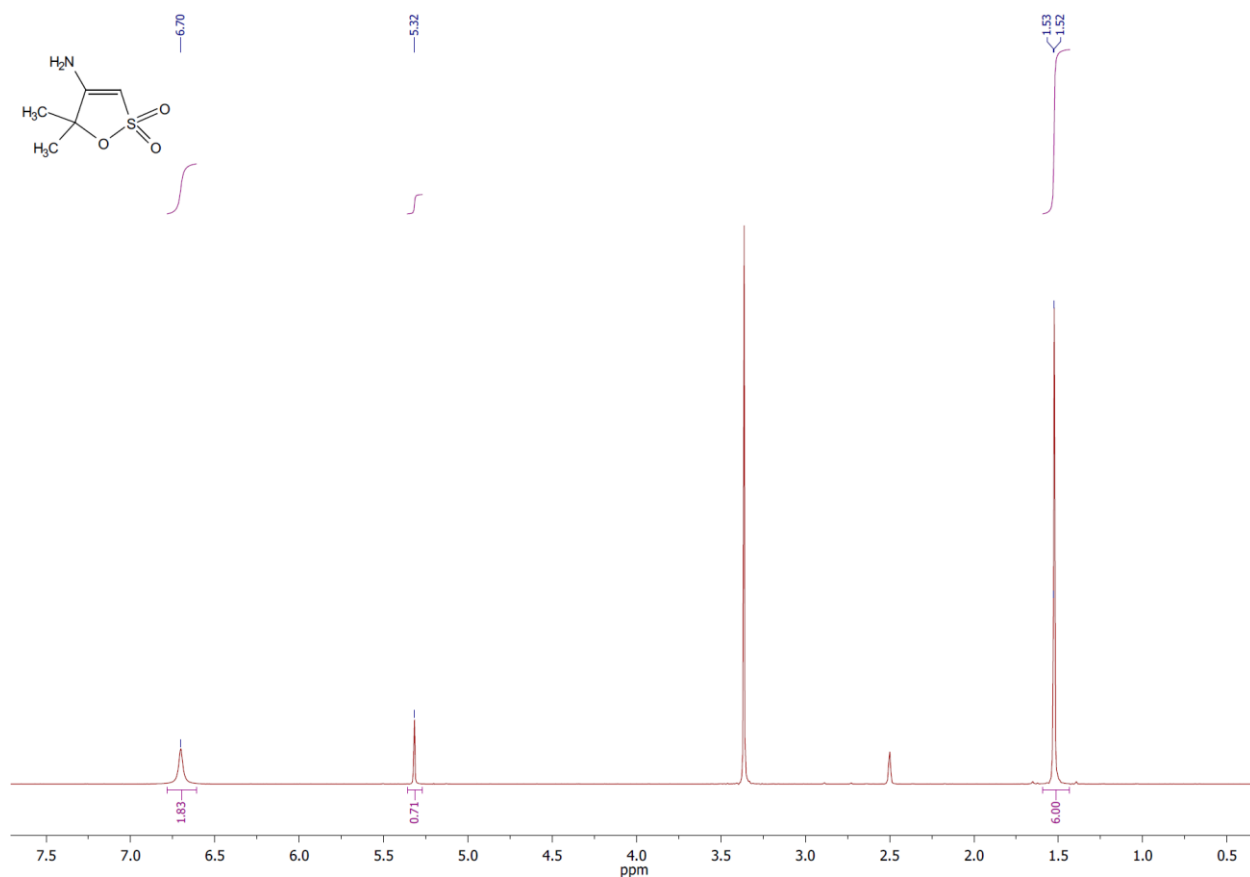


Рисунок 2.7 – Спектр ^1H ЯМР енаміну **6a** у дейтеродиметилсульфоксиді

Для цих же сполук зі спектру ^{13}C ЯМР видно, що наявні сигнали, які корелюють зі структурою енаміну, а саме: сигнал в межах 22-27 м.ч. характерний для двох метилових груп; сигнал в межах 80-85 м.ч. характерний для атома Карбону, найближчому до атому Сірки сульфонатної групи сультону; сигнал в межах 85-90 м.ч. характерний для атома Карбону, з'єднаного з двома метильними групами; сигнал біля 160-165 м.ч. характерний для атома Карбону, з'єднаного з аміногрупою (Рисунок 2.2.8.).

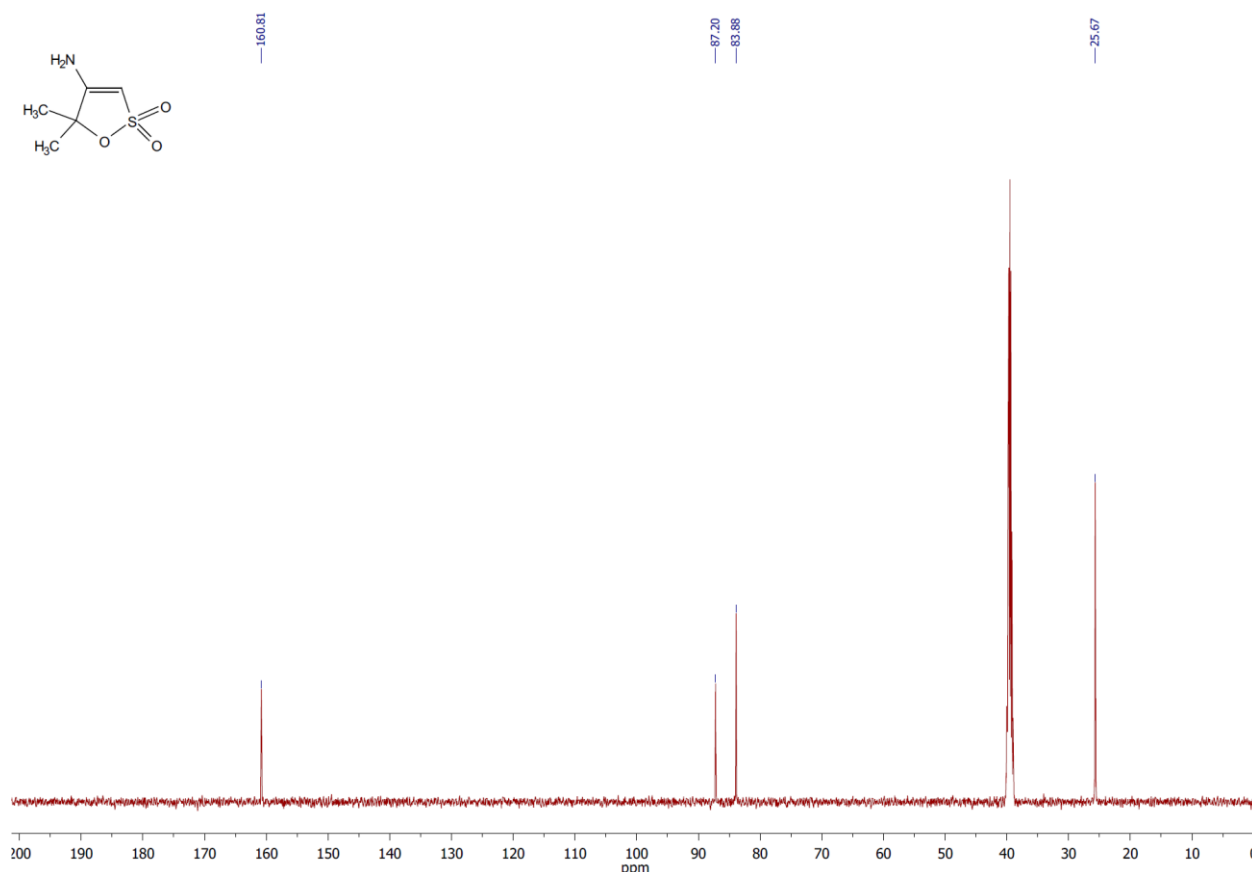


Рисунок 2.8 – Спектр ^{13}C ЯМР енаміну **6a** у дейтеродиметилсульфоксиді

Спектри сультонів, отриманих за реакцією *сульфа*-Циглера-Торпа є ідентичними до спектрів сультонів, отриманих за реакцією сульфа-Дікмана, і описаних раніше.

Інші спектри ЯМР та ІЧ представлені у Додатку Д.

2.2 Розробка та оптимізація технологічних параметрів масштабування синтезу β -кету γ -сультонів до препаративного рівня (0,5 кг)

Важливою складовою дослідження в межах роботи є перехід від мікролабораторних методик до технологічно релевантних завантажень, що дозволяють отримувати ключові білдинг-блоки у напівпромислових масштабах. Нами було проведено масштабування синтезу модельних сультонів **1a,c** до рівня 0,5 кг, що вимагало врахування особливостей тепломасообміну в реакторах великого об'єму.

2.2.1 Технологічні особливості одержання *O*-мезильованих α -гідроксієстерів (3a,c)

Перша стадія синтетичної схеми — активація α -гідроксієстерів **2a,c** шляхом мезильовання — при завантаженні у 4 моль супроводжується значними тепловими ефектами. Для ефективного контролю процесу було використано 20-літровий скляний реактор, обладнаний сорочкою, механічною мішалкою верхнього типу та хлоркальцієвою трубкою.

Вибір етилацетату як середовища обумовлений його здатністю забезпечувати гомогенність системи при великих концентраціях реагентів (7 л розчинника на завантаження). Встановлено, що критичним фактором для виходу продукту є порядок додавання та швидкість введення метансульфонілхлориду. При досягненні внутрішньої температури 0 °C додавання реагенту здійснювали зі швидкістю, що не дозволяла реакційній масі прогріватися вище 5 °C. Такий жорсткий температурний контроль є необхідним для запобігання нецільовому гідролізу мезилату та зменшення частки побічних продуктів елімінування.

Після завершення стадії синтезу та стандартного промивання 1 М розчином гідросульфату натрію (3 л), ми впровадили етап вакуумного сушіння залишку при 50 °C (0,1 Торр) протягом 5 годин. Це технологічне рішення дозволило повністю видалити залишкові кількості етилацетату, що забезпечило можливість використання отриманих *O*-мезилатів **3a,c** на наступній стадії без додаткової вакуумної перегонки, зберігаючи високі виходи (88–90%).

Результати ідентифікації отриманих інтермедіатів підтверджують їхню високу чистоту. Зокрема, для сполуки **2a** у спектрі ^1H ЯМР зафіксовано характеристичний синглет протонів мезильної групи при 3,12 м.ч. та сигнали естерного фрагмента, що повністю узгоджується з теоретичними очікуваннями. Для циклічного аналога **2c** зафіксовано відповідні мультиплети циклобутильного кільця у діапазоні 1,89–2,59 м.ч.^[75]

2.2.2 Аналіз параметрів внутрішньомолекулярної циклізації за *сульфа-Дікманом*

Ключовим етапом побудови сультонового каркаса є циклізація мезилатів **3a,c** під дією *трет*-бутилату калію. При масштабуванні даного процесу (3,5 моль субстрату) у ТГФ виникає проблема неоднорідності суспензії основи, що потребує інтенсивного механічного перемішування в об'ємі 10 л.

Нами встановлено, що циклізація протікає з високою швидкістю, а температурний режим в межах 0–5 °С є визначальним для стабільності утвореного енолят-аніону. Важливим аспектом оптимізації стадії виділення стала заміна традиційної багатократної екстракції на метод осадження солей та подальшого промивання сухого залишку. Додавання льодяної оцтової кислоти (4,2 моль) дозволяє перевести енолят у цільову кето-форму, а використання системи розчинників гексан–етилацетат (3:1) забезпечує ефективне видалення смолистих домішок.

Отримані сультони **1a** (вихід 67%) та **1c** (вихід 54%) існують у розчинах як суміш кето- та енольних таутомерів. Для диметильного сультону **1a** зафіксовано сигнали кето-форми (синглет CH_2 при 4,82 м.ч.) та енолу **7a** (ОН при 12,68 м.ч., СН при 6.01 м.ч.). Спіроциклічний аналог **1c** демонструє аналогічну здатність до енолізації, що підтверджено появою характеристичного синглету вінільного протона при 6,03 м.ч.

Таким чином, розроблений технологічний цикл дозволяє стабільно отримувати β -кето γ -сультони у масштабі 330–380 г за один цикл завантаження, що створює надійну базу для подальших біологічних та синтетичних досліджень у межах даної роботи.

2.2.3 Технологія масштабування синтезу до напівпромислового масштабу та опис принципової технологічної схеми отримання сультонів 1a,c

Розроблена принципова технологічна схема (Рисунок 2.9, Додаток Ж (збільшена)) відображає послідовність стадій отримання цільових сультонів у напівпромисловому масштабі з використанням стандартного реакторного обладнання.

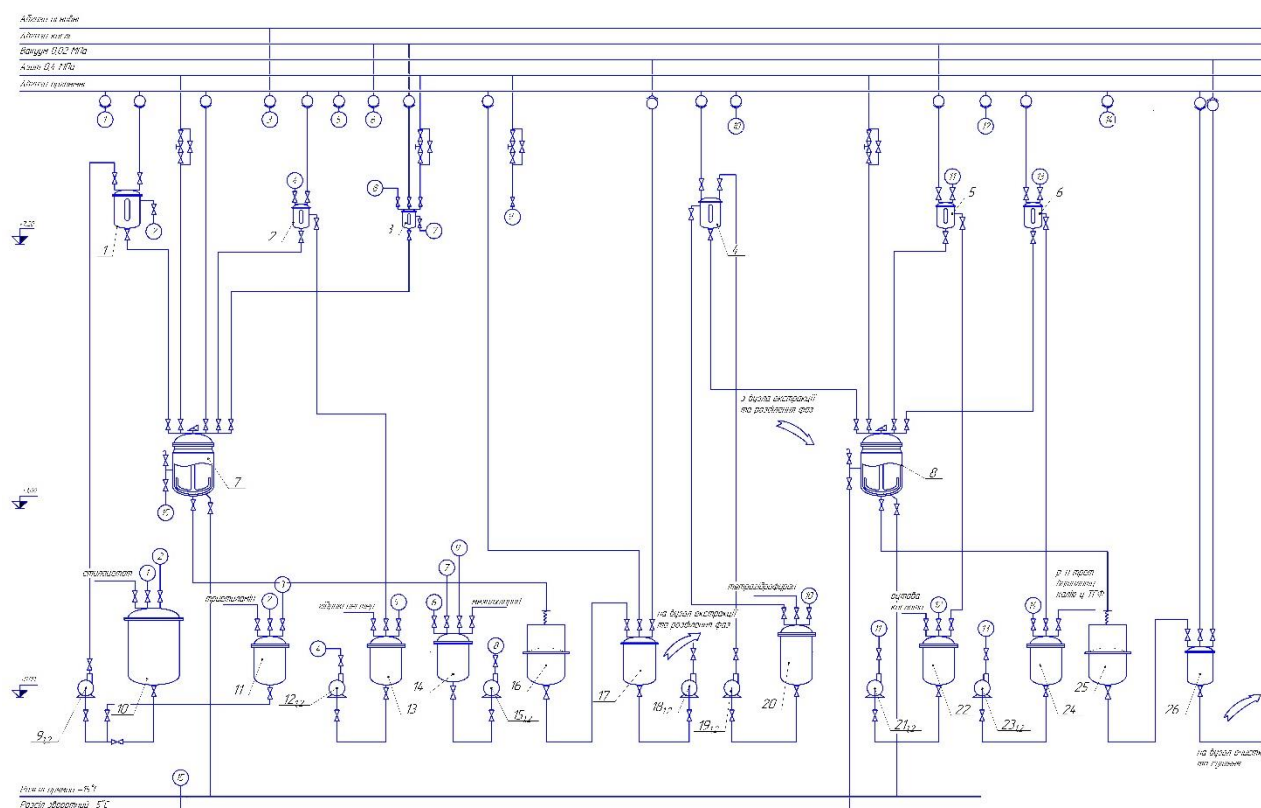


Рисунок 2.9 – Принципова схема напівпромислового виробництва сультонів 1a,c

З мірника поз. 1 у реактор поз. 7 самоплином завантажується етилацетат, запускається перемішування та завантажується триетиламін з мірника поз. 1 та гідроксиестер з мірника поз. 2. Подачею розсолу в оболонку реактора реакційна суміш охолоджується. Після досягнення температури суміші 5 градусів

починається повільне додавання мезилхлориду з мірника поз. 3, з такою швидкістю щоб температура не перевищувала 7 градусів.

Після додавання мезилхлориду реакційна суміш витримується при кімнатній температурі, з перемішуванням протягом 24 годин. Після цього перемішування припиняється і суміш через нижній спуск реактора вивантажується на нутч-фільтр поз. 16

Після фільтрування реакційної суміші від утвореного триетиламонію хлориду маточник промивають розчином гідросульфату, після чого сушать та поступово та повільно завантажують у реактор поз. 8, попередньо заповнений ТГФ з мірника поз. 4 та розчином *трет*-бутилату калію у ТГФ з мірника поз. 6, охолоджений до 0-5 градусів Цельсія шляхом подавання холодного розсолу у оболонку реактора.

Реакційна суміш витримується при кімнатній температурі, з перемішуванням протягом 24 годин. Після цього до реакційної суміші додається оцтова кислота з мірника поз. 5. Після припинення перемішування утворена суміш через нижній спуск реактора вивантажується на нутч-фільтр поз. 25.

Після цього маточник очищають шляхом упарювання, розбавлення, екстракції, перекристалізації та сушіння з подальшим отриманням чистих цільових кетосультонів **1a,c**.

2.2.3.1 Підготовка обладнання та вихідної сировини

Вхідні реагенти та розчинники (етилацетат, триетиламін, тетрагідрофуран (ТГФ), мезилхлорид, оцтова кислота) за показниками якості відповідають вимогам нормативної документації та використовуються без додаткової очистки. Перед початком робіт обладнання промивається етилацетатом та сушиться. Для видалення кисню та вологи система продувається сухим азотом під тиском 0,4 МПа (магістраль «Азот 0,4 МПа»). Усі гази під час операцій відводяться через відповідні лінії «Абгази» (основні, кислотні або органічні) на вузол санітарної очистки.

2.2.3.2 Вузол синтезу *O*-мезильованих гідроксієстерів (Стадія 1)

Процес мезильовання проводиться в реакторі поз. 7, обладнаному якірною мішалкою та сорочкою для теплообміну.

Етилацетат зі збірника поз. 10 та триетиламін зі збірника поз. 11 за допомогою відцентрового насоса поз. 9 подаються у мірник поз. 1, звідки самопливом надходять у реактор поз. 7.

Розчин гідроксієстеру зі збірника поз. 13 насосом поз. 12 перекачується у мірник поз. 2. Мезилхлорид зі збірника поз. 14 насосом поз. 15 подається у мірник поз. 3.

Оскільки реакція екзотермічна, у сорочку реактора поз. 7 подається розсіл з температурою -15°C (лінія «Розсіл прямий»), що повертається у магістраль з температурою -5°C .

По завершенні витримки реакційна маса вивантажується через нижній спуск на нутч-фільтр (розташований у лінії перед поз. 16), де під вакуумом 0,02 МПа відбувається відокремлення осаду солей. Очищений розчин мезилату збирається у проміжному збірнику поз. 16.

2.2.3.3 Вузол конденсації сульфа-Дікмана (Стадія 2)

Синтез циклічних сультонів проводиться у реакторі поз. 8.

ТГФ зі збірників поз. 17 та 20 насосами поз. 18 та 19 відповідно подається у мірник поз. 4.

До реактора поз. 8 завантажується розчин мезилату зі збірника поз. 16. З мірника поз. 6 (куди насосом поз. 23 зі збірника поз. 24 подається розчин трет-бутилату калію в ТГФ) поступово дозується основа при постійному охолодженні розсолем -15°C .

Для нейтралізації суміші після завершення реакції з мірника поз. 5 (завантажується насосом поз. 21 зі збірника поз. 22) додається оцтова кислота до необхідного значення рН.

2.2.3.4 Вузол промивки та розділення фаз

Реакційна маса з реактора поз. 8 направляється на вузол екстракції та розділення (згідно зі стрілкою на схемі). В апаратах вузла відбувається відділення водного шару, а органічний шар промивається водою, що подається зі збірника поз. 25. Фінальний розчин продукту збирається у збірнику поз. 26.

2.2.3.5 Вузол очистки та сушки продукту

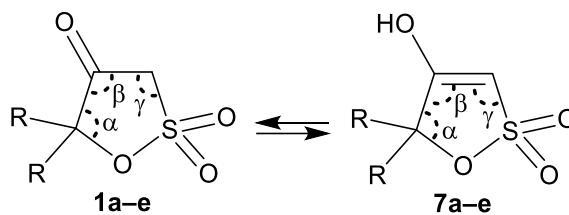
Зі збірника поз. 26 розчин сультону направляється на вузол очистки (згідно з приміткою на схемі). Проводиться відгонка розчинників під вакуумом 0,02 МПа та перекристалізація продукту. Вологий осад з нутч-фільтра направляється до сушильної шафи, де сушиться протягом 4–6 годин при температурі 40–50 °С до постійної маси.

2.2.3.6 Вихід готового продукту

Отримують цільовий сультон **1a,c** з вмістом основної речовини не менше 98,5%. Сумарний вихід за двома стадіями (мезилювання та конденсація) становить 75–82%.

2.3 Дослідження будови та таутомерії 5,5-дизаміщених-1,2-оксотіолан-4-он 2,2-діоксидів

Для сультонів (**1a-e**) як і для молекули, обраної як початок дослідження характерно явище кето-енольної таутомерії. Даний процес обумовлює біологічну активність вищезазначених сполук.



1a, 7a) R = Me; **1b, 7b)** R + R = (CH₂)₂; **1c, 7c)** R + R = (CH₂)₃;
1d, 7d) R + R = (CH₂)₄; **1e, 7e)** R + R = (CH₂)₅

ΔG реакції переходу -----
 $\Delta G = \Delta G(\text{енольна форма}) - \Delta G(\text{кетонна форма})$

Схема 2.5 – Кето-енольна таутомерія β -кетогамма-сультонів **1a-e**, вибрані геометричні параметри (валентні кути $\angle\alpha$, $\angle\beta$ та $\angle\gamma$) молекул та формула для розрахунку енергії Гіббса (ΔG) реакції переходу між кетонною та енольною формами

Сультони **1a-e** в середовищі хлороформу (та дейтерохлороформу) перебувають переважно у кето-формі. Що ж стосується диметилсульфоксиду (та дейтеродиметилсульфоксиду (ДМСО)), у даному середовищі спостерігається енольна форма **7a-e** сультонів **1a-e**. Сигнал, що є характерним для кето форми сультонів **1a-e**, і знаходиться в межах 4,64–4,88 м.ч. у спектрі ¹H ЯМР, є двопротонним синглетом. Для енольної форми **7a-e** у той же час характерними є сигнал в межах 6,03–6,22 м.ч., що відповідає алкеновому протону СН-групи та уширений синглетний сигнал в межах 12,68–12,88 м.ч., що відповідає ОН-групі енолу.

Виходячи з даних, отриманих після зняття спектрів ЯМР, було визначено, що 5,5-диметилзаміщений сультон **1a** переважно перебуває у формі з вмістом енольної форми 61%. У той же час, найбільш напруженим був визначений 5,5-циклопропілзаміщений сультон **1b**, з вмістом енольної форми 12%. Проміжну кількість енольної форми мають сполуки з 5-циклобутил, 5-циклопентил та 5-циклогексильними замісниками, вміст енольної форми у яких складають 45, 50 та 57% відповідно.

Було зроблено припущення, що причина даного співвідношення кето-енольних форм полягає у геометрії сполук. Для цього було проведено РСА та отримано відповідні структури (Рисунок 2.10). [76]

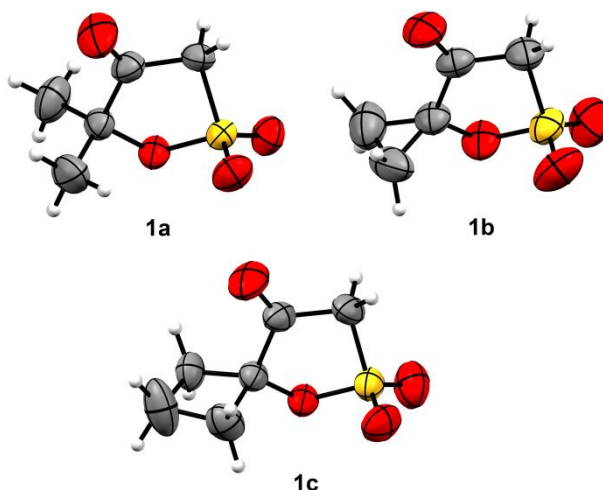


Рисунок 2.10 – Молекулярне представлення сполук **1a-c**, отриманих методом РСА

Зважаючи на виражений вплив природи розчинника, зокрема диметилсульфоксиду, на зміщення рівноваги в бік енольної форми, нами було проведено поглиблене дослідження механізму ДМСО-опосередкованої^[75, 77] кето-енольної таутомеризації β -кето- γ -сультонів. Спочатку припускалося, що наявність мікродомішок води у розчиннику може каталізувати цей процес. Однак експериментально встановлено, що штучне додавання води до розчинів сультонів у ДМСО жодним чином не впливало на кінцеве співвідношення таутомерів. Крім того, розрахунки зміни вільної енергії Гіббса для процесу гідратації засвідчили, що гідратовані кетонні форми залишаються енергетично вигіднішими, ніж відповідні гідрати енолів. Це дозволило зробити однозначний висновок: ключовим фактором, що сприяє та керує енолізацією в цих системах, є специфічна сольватація субстратів виключно молекулами ДМСО.

Враховуючи те, що атом кисню в молекулі ДМСО виступає як жорстка основа Льюїса, він здатний утворювати значно міцніші водневі зв'язки у порівнянні з молекулами води. Відповідно до запропонованої нами механістичної моделі, у полярному середовищі обидві таутомерні форми існують у вигляді стійких сольватів із ДМСО. Кето-форми утворюють такі сольвати за рахунок слабого водневого зв'язку між кислими протонами CH_2 -групи гетероциклу та атомом кисню ДМСО. Натомість енольні таутомери додатково стабілізуються завдяки утворенню

значно міцнішого та енергетично вигіднішого водневого зв'язку між новоутвореною гідроксильною ОН-групою та атомом кисню молекули розчинника.

Сам процес ДМСО-опосередкованої енолізації β -кетогамма-сультонів протікає як послідовне внутрішньосольватне перенесення протона. Реакція розпочинається з утворення перехідного стану, в якому протон від С–Н зв'язку сультону мігрує до молекули ДМСО. Це призводить до формування транзійного іон-парного інтермедиату (де протонований ДМСО виступає катіоном, а енолят-аніон сультону — протиіоном). Після цього відбувається швидке повернення протона, але вже на атом кисню карбонільної групи, що завершується формуванням стабільного сольватованого енолу (Схема 2.6).^[72, 75]

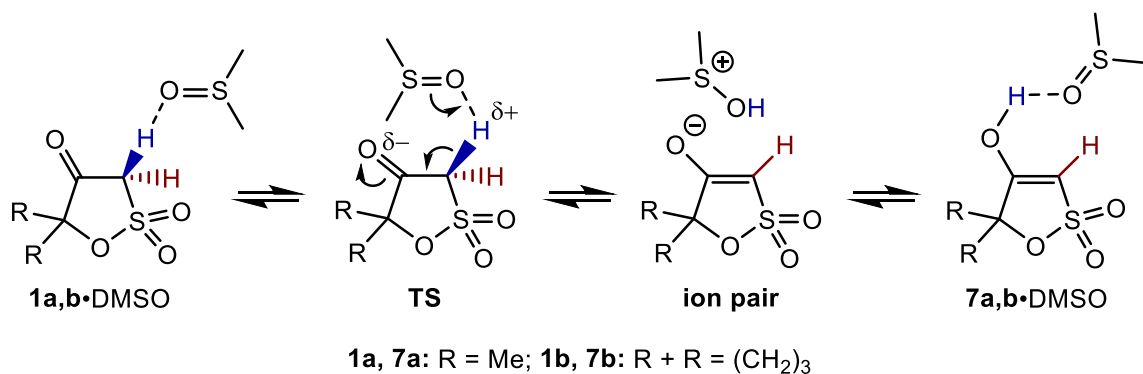


Схема 2.6 – Запропонована схема механізму кето-енольної ДМСО-опосередкованої таутомеризації

Для детальної перевірки та теоретичного підтвердження цієї механістичної моделі було застосовано методи квантової хімії. Розрахунки поверхні потенційної енергії виконувалися за допомогою теорії функціонала густини (ТФГ) на рівні PBE0/QZVP^[78–80] із застосуванням континуальної моделі сольватації SMD^[81–83] (ДМСО). Згідно з отриманими даними, енергетичний бар'єр перенесення протона через перехідний стан є порівняно невисоким і становить 13–14 ккал/моль. Виявлено, що іонна пара на поверхні потенційної енергії лежить лише незначно вище за відповідні перехідні структури. Перенесення протона всередині цієї іонної пари виявилось термодинамічно вигідним (екзергонічним) процесом, який завершується утворенням енольних сольватів. Розрахунки показали, що утворені

сольвати енолів на 1–3 ккал/моль термодинамічно стабільніші порівняно з їхніми вихідними кето-аналогами. Ця різниця в енергіях повністю раціоналізує експериментальні дані ЯМР та пояснює рушійну силу зсуву таутомерної рівноваги β -кето- γ -сультонів у середовищі ДМСО (Рисунок 2.11, 2.12).^[75]

Детальна методика розрахунку представлена у Додатку Б.^[84–86]

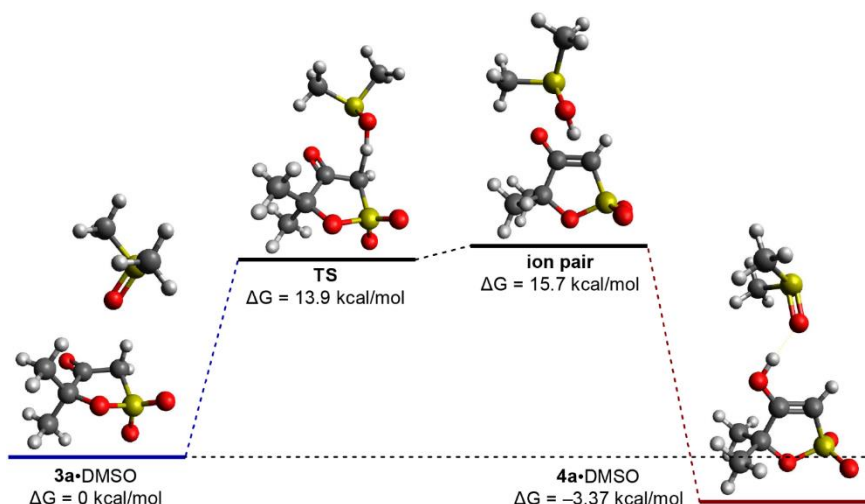


Рисунок 2.11 – Потенціальна поверхня енергії для ДМСО-опосередкованої енолізації сполуки **1a**, розрахованій методом PBE0/QZVP використовуючи сольватаційну модель SMD

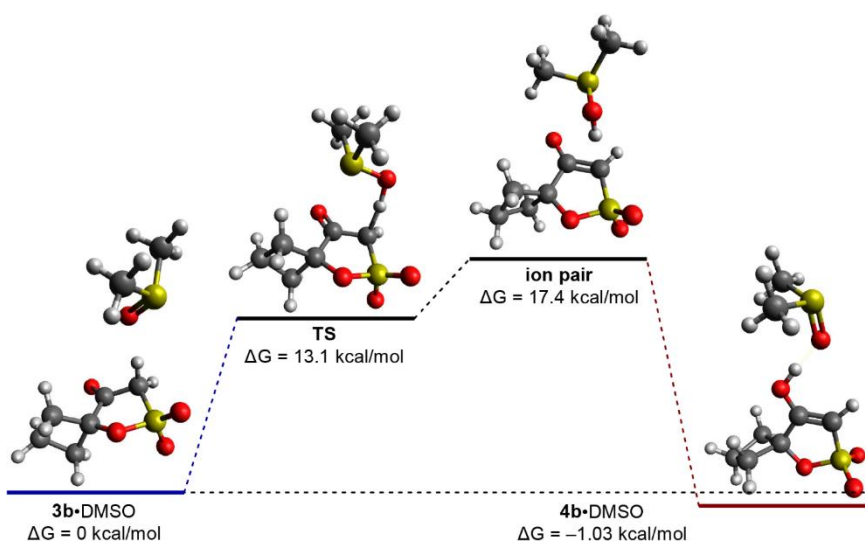


Рисунок 2.12 – Потенціальна поверхня енергії для ДМСО-опосередкованої енолізації сполуки **1c**, розрахованій методом PBE0/QZVP використовуючи сольватаційну модель SMD

2.4 Дослідження взаємозв'язку структура–активність в ряду 5,5-дизаміщених-1,2-оксотіолан-4-он 2,2-діоксидів

Для глибокого розуміння хімічної поведінки та біологічного потенціалу β -кето- γ -сультонів було проведено комплексне дослідження впливу природи замісників у γ -положенні на реакційну здатність та таутомерний стан молекул. Основними модельними субстратами виступили 5,5-диметил-заміщений сультон (**1a**) та його спіроциклопропільний аналог (**1b**).

2.4.1 Експериментальне дослідження реакційної здатності та кінетики дейтерування

Первинну оцінку реакційної здатності було проведено за допомогою вивчення кінетики H/D-обміну в середовищі ацетону-*d*6 при додаванні D₂O. Встановлено, що швидкість дейтерування суттєво залежить від напруженості циклу в γ -положенні:

- Диметилзаміщена сполука **1a** досягає ~70% конверсії протягом лише 1 години при кімнатній температурі.
- Для досягнення аналогічного рівня конверсії спіроциклопропільного аналога **1b** знадобилося 24 години.

Оскільки H/D-обмін у кетонах протікає через утворення енольних інтермедіатів, такий розрив у швидкості реакції (на порядок) безпосередньо вказує на те, що енолізація сполуки **1b** значно ускладнена через енергетичну невідповідність формування ендочиклічного подвійного зв'язку, суміжного з напруженим циклопропіловим кільцем (Рисунок 2.13).^[74]

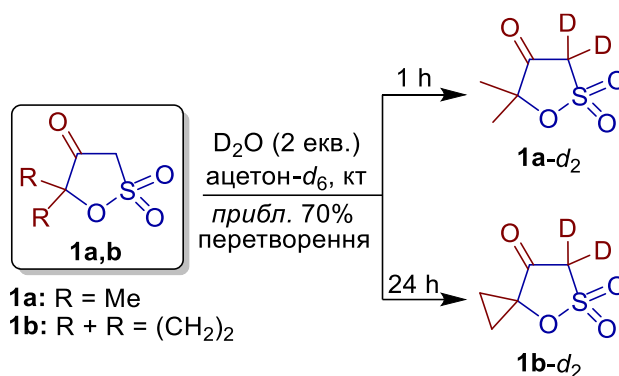


Схема 2.7 – Взаємодія сульфонів **1a-b** з дейтероводою

Цікавим фактом став неуспішний синтез спіроциклічного енаміносультону за стратегією *сульфа*-Торпа. На відміну від диметильного мезилату ціаногідрину, який легко циклізується в енамін, циклопропільний аналог у подібних умовах утворює суміш побічних продуктів. Це пояснюється специфічним впливом спіро-замісника, який знижує поляризацію карбонільної групи та змінює розподіл електронної густини, перешкоджаючи класичному перебігу циклізації. [74]

2.4.2 Квантово-хімічний аналіз геометричних та енергетичних параметрів

Для раціоналізації експериментальних спостережень проведено DFT розрахунки на рівні теорії PBE0/QZVP. Встановлено чітку кореляцію між величиною валентного кута C(4)–C(1)–C(5) (згідно з атомною нумерацією γ -вузла) та вмістом енольної форми в розчині ДМСО.

Встановлено, що сполука **1a** має найбільше значення кута ($\angle = 113.6^\circ$) і найвищий вміст енолу (62%), тоді як для спіроциклопропільного аналога **1b** характерне мінімальне значення кута ($\angle = 60.4^\circ$) та найнижчий рівень енолізації (12%). Термодинамічний аналіз ізодесмічних реакцій підтвердив, що енольний таутомер сполуки **1b** володіє найвищою енергією напруження в ряду ($\Delta G = +1.73$ ккал/моль), що робить процес енолізації енергетично несприятливим. [72]

2.4.3 Аналіз граничних молекулярних орбіталей та електростатичного потенціалу

Для прогнозування центрів нуклеофільної та електрофільної атаки проаналізовано поверхні молекулярного електростатичного потенціалу (MEP)^[87] та граничні молекулярні орбіталі (FMO)^[88].

Провівши аналіз LUMO зроблено висновки, що локалізація часток LUMO переважно на атомі вуглецю C(2) підтверджує, що карбонільна група є основним центром для атаки нуклеofilів (наприклад, при утворенні енамінів), тоді як сульфонатний фрагмент залишається неактивним, що запобігає розкриттю циклу. При цьому встановлено, що позитивний потенціал на вуглеці C(2) у сполуки **1a** (+0.14 a.u.) вищий, ніж у **1b** (+0.07 a.u.), що пояснює вищу реакційну здатність диметильного аналога щодо нуклеofilів.

Аналіз НОМО показав, що найвища електронна густина в енольних формах зосереджена на фрагменті C(2)=C(3), що вказує на цей центр як на мішень для електрофільної атаки (галогенування, азосполучення). Спіроциклопропіловий замісник дещо підвищує енергію НОМО енолу (-7.54 eV проти -7.79 eV у диметильного аналога), що формально свідчить про вищу активність енольної форми сполуки **1b**, проте ця активність нівелюється складністю самого процесу таутомеризації.

Величина енергетичної щілини (ΔE) для обох таутомерів становить близько 6.5–7.1 eV, що характеризує ці сполуки як кінетично стабільні молекули.

Таким чином, інтеграція експериментальних даних про кінетику Н/D-обміну^[89] та теоретичного аналізу FMO дозволяє стверджувати, що спіроциклопропільний фрагмент виступає потужним регулятором реакційної здатності β -кето- γ -сультонового фрагменту, зміщуючи рівновагу в бік стабільної кето-форми та знижуючи швидкість реакцій, що протікають через енольні інтермедіати.

2.5 Біологічна активність 5,5-дизаміщених-1,2-оксатіолан-4-он 2,2-діоксидів

Зважаючи на те, що β -кетогамма-сультони розглядаються як структурні аналоги та потенційні біоізостери природної тетранової кислоти, дослідження їхнього біологічного потенціалу є критично важливим етапом роботи. В межах даного розділу було проведено оцінку цитотоксичної активності синтезованих сполук *in vitro* та детальне дослідження механізмів їхньої взаємодії з біомішенями методами *in silico*.

2.5.1 Дослідження цитотоксичної активності *in vitro*

Первинний скринінг протипухлинної активності серії 5,5-дизаміщених сультонів здійснювали на лінії клітин MDA-MB-231^[90–92] (аденокарцинома молочної залози людини з потрійним негативним фенотипом). Для оцінки селективності дії та профілю безпеки сполук як контроль використовували незлоякісні ендотеліальні клітини аорти миші (MAEC)^[93, 94].

Експериментальні дані свідчать про те, що синтезовані сультони виявляють помірну, але чітко виражену антипроліферативну активність. Встановлено, що сполуки **1a** (диметилзаміщена) та **1c** (спіроциклобутилзаміщена) здатні інгібувати життєздатність злоякісних клітин лінії MDA-MB-231 на рівні приблизно 50%. Важливою особливістю виявленої активності є її селективність: при ідентичних умовах експерименту досліджувані субстрати практично не впливали на життєздатність нормальних клітин MAEC, що вказує на низьку системну токсичність даного класу гетероциклів.

2.5.2 Молекулярний докінг та аналіз афінності до онкогенних рецепторів

Для раціоналізації отриманих біологічних результатів та прогнозування можливих механізмів цитотоксичної дії було проведено повномасштабне дослідження методом молекулярного докінгу. Як потенційні біомішені було обрано

набір протеїнів, що відіграють ключову роль у виживанні, проліферації та метастазуванні ракових клітин:

- **Bcl-2** (PDB ID: 4AQ3)^[95] — регулятор апоптозу;
- **CDK1** (PDB ID: 4YC6)^[96] — циклін-залежна кіназа, контролер клітинного циклу;
- **EGFR** (PDB ID: 3UG2)^[97] — рецептор епідермального фактора росту;
- **Aromatase** (PDB ID: 4GL7)^[98] — фермент синтезу естрогенів;
- **ER-alpha** (PDB ID: 1X7R)^[99] — естрогеновий рецептор;
- **JAK2** (PDB ID: 3KRR)^[100] — Янус-кіназа 2, учасник сигнальних шляхів;
- **VEGFR-2** (PDB ID: 4ASD)^[101] — рецептор фактора росту ендотелію судин.

Детальна методика проведення докінг-дослідження описана у Додатку Г.^[84, 102, 103]

Результати обчислень (Таблиця 2.1) продемонстрували високу теоретичну спорідненість синтезованих сультонів до активних центрів більшості обраних протеїнів.

Таблиця 2.1 – Розраховані значення енергії зв'язування (ΔG , ккал/моль) для модельних сультонів з онкогенними мішенями.

Мішень	Рецептор (PDB ID)	Сполука 1a	Сполука 1b	Сполука 1e
Bcl-2	4AQ3	-5.4	-5.7	-6.3
CDK1	4YC6	-5.2	-5.5	-5.9
EGFR	3UG2	-5.8	-6.1	-6.5
Aromatase	4GL7	-6.2	-6.4	-6.9
ER-alpha	1X7R	-5.9	-6.2	-6.6
JAK2	3KRR	-5.5	-5.8	-6.2
VEGFR-2	4ASD	-6.1	-6.3	-7.1

Аналіз розрахованих параметрів свідчить, що збільшення об'єму замісника у 5-му положенні сультонового кільця (перехід від диметильної групи до спіроциклогексильного фрагмента) сприяє посиленню гідрофобних взаємодій у кишені рецептора, що призводить до зниження енергії зв'язування. Найбільш перспективною мішенню для даного класу сполук виявився рецептор VEGFR-2, де для сполуки **1e** зафіксовано найнижче значення енергії зв'язування (-7.1 ккал/моль) (Додаток Б).

2.5.3 Аналіз міжмолекулярних контактів

Детальний аналіз комплексів^[104, 105] "ліганд-рецептор" дозволив ідентифікувати ключові типи взаємодій, що стабілізують сультони в активних центрах ферментів:

1. *Водневі зв'язки*: кисневі атоми сульфонатної групи (SO₂) та карбонільний кисень виступають акцепторами протонів, формуючи стабільні контакти з амінокислотними залишками (наприклад, Thr, Ser, Lys).
2. *Гідрофобні взаємодії*: спіроциклічні замісники в положенні 5 забезпечують ефективне заповнення гідрофобних кишень рецепторів через Alkyl та π -Alkyl контакти (наприклад, з Leu, Val, Phe).
3. *Електростатичні взаємодії*: сультоновий цикл завдяки високій поляризованості та специфічному розподілу електронної густини бере участь у формуванні Pi-Sulfur^[106] та Pi-Cation^[107, 108] контактів, що додає специфічності зв'язуванню.

Таким чином, результати молекулярного докінгу повністю узгоджуються з експериментальними даними *in vitro*, підтверджуючи високу біологічну цінність β -кетогамма-сультонового фрагмента як універсального фармакофорного шаблону для створення нових протипухлинних агентів із селективною дією.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

На основі проведених синтетичних, фізико-хімічних та біологічних досліджень серії 5,5-дизаміщених-1,2-оксатіолан-4-он 2,2-діоксидів зроблено такі висновки:

1. Розроблено ефективні методи доступу до модельних та напружених спіроциклічних сультонів. Встановлено, що конденсація сульфа-Дікмана є універсальним методом синтезу β -кетогамма-сультонів. Для виділення напружених спіроциклів **1b–e**, які характеризуються від'ємними значеннями $\log P$, запропоновано безекстракційну методику через суспендування енолятів у дихлорометані з наступною кислотною обробкою, що забезпечило виходи цільових структур від 27 до 64%.

2. Оптимізовано та масштабовано препаративний синтез. Методику отримання базових сультонів було успішно масштабовано до завантажень у 0,5 кілограма вихідної речовини, що підтверджує технологічну придатність розроблених підходів для напрацювання значних кількостей ключових білдінг-блоків.

3. На основі проведених досліджень розроблено та запропоновано для впровадження принципову технологічну схему синтезу сультонів **1a,c**, яка забезпечує відтворюваність результатів при масштабуванні процесу. Встановлено, що використання емальованого обладнання та чітке дотримання температурного режиму (-15°C) дозволяє стабільно отримувати цільові продукти з виходом понад 75%, що підтверджує технологічну ефективність розроблених методів.

4. Досліджено явище кетогамма-енольної таутомерії та вплив напруженості циклу. Встановлено, що в середовищі CDCl_3 сполуки існують переважно у кетогамма-формі, тоді як у ДМСО спостерігається значний вміст енольного таутомера. Виявлено зворотну залежність між напруженістю спіроциклу в γ -положенні та здатністю до енолізації: вміст енолу зменшується від 61% для диметильного сультону **1a** до 12% для найбільш напруженого спіроциклопропільного аналога **1b**.

5. Теоретично обґрунтовано механізм енолізації. За допомогою методів квантової хімії (DFT, PBE0/QZVP) доведено, що рушійною силою таутомеризації в середовищі ДМСО є специфічна сольватація. Розрахунки підтвердили, що утворення міцних водневих зв'язків між ОН-групою енолу та молекулами розчинника стабілізує енольну форму на 1–3 ккал/моль порівняно з кето-формою.

6. Виявлено закономірності реакційної здатності (SAR). Шляхом вивчення кінетики Н/D-обміну встановлено, що спіроциклопропільний фрагмент уповільнює процес енолізації у 24 рази порівняно з диметильним аналогом. Розрахунки молекулярного електростатичного потенціалу (MEP) підтвердили, що карбонільний атом C(2) є головною мішенню для нуклеофільної атаки, причому позитивний потенціал на ньому вищий у ненапружених структурах (+0.14 а.о. проти +0.07 а.о.).

7. Оцінено біологічний потенціал та селективність дії. *In vitro* скринінг на лінії MDA-MB-231 показав, що сультони **1a** та **1c** здатні інгібувати життєздатність ракових клітин на рівні 50%. Важливою знахідкою є висока селективність сполук: за аналогічних умов вони практично не впливали на життєздатність нормальних ендотеліальних клітин МАЕС, що свідчить про їх низьку системну токсичність.

8. Ідентифіковано потенційні біомішені методом докінгу. Результати *in silico* досліджень продемонстрували високу афінність сультонів до онкогенних рецепторів, зокрема до VEGFR-2 (енергія зв'язування до -7.1 ккал/моль). Встановлено, що стабілізація комплексів відбувається за рахунок формування водневих зв'язків із сульфонатною групою та специфічних π -Sulfur контактів.

9. На основі проведених досліджень розроблено принципову технологічну схему синтезу сультонів **1a,c**, яка забезпечує відтворюваність результатів при масштабуванні процесу. Встановлено, що використання емальованого обладнання та чітке дотримання температурного режиму (-15°C) дозволяє стабільно отримувати цільові продукти з виходом понад 75%, що підтверджує технологічну ефективність розроблених методів.

РОЗДІЛ 3 СИНТЕЗ ТА ПОРІВНЯЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ РЕАКЦІЙНОЇ ЗДАТНОСТІ 5,5-ДИЗАМІЩЕНИХ 1,2-ОКСАТІОЛАН-4-ОН 2,2-ДІОКСИДІВ ТА ЇХНІХ СПІРОЦИКЛОПРОПІЛЬНИХ АНАЛОГІВ

Даний розділ присвячено комплексному вивченню хімічних властивостей β -кетонів γ -сультонів (1,2-оксатіолан-4-он 2,2-діоксидів) — специфічного класу сполук, що є сульфуровмісними біоізостерами природних лактонів. Як модельні об'єкти було обрано 5,5-диметил-1,2-оксатіолан-4-он 2,2-діоксид (**1a**) та 4-окса-5-тіаспіро[2.4]гептан-7-он 5,5-діоксид (**1b**). Основною метою було встановлення впливу напруженого спіроциклопропільного фрагмента на реакційну здатність трьох ключових центрів сультонового фрагмента: активованої метиленової групи, карбонільної функціональності та третинного γ -атома карбону.

3.1 Синтетичні підходи та особливості таутомерного стану сультонів

Для доступу до цільових структур було апробовано дві синтетичні стратегії, що базуються на внутрішньомолекулярній циклізації сульфонатів за участю карбаніонів (реакція CSIC). Встановлено, що реакція *сульфа*-Торпа, яка передбачає циклізацію *O*-мезильованих ціаногідринів (**5a-b**), є ефективною лише для диметильного похідного **1a**. У цьому випадку проміжний β -енаміносультон **6a** утворюється з виходом 72%, а його подальший кислотний гідроліз сумішшю $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}/\text{H}_2\text{O}$ дає сультон **1a** з виходом 92%. Проте для спіроциклопропільного аналога цей шлях виявився непридатним через утворення складної суміші побічних продуктів розкриття циклу. Універсальним методом отримання обох сполук стала конденсація *сульфа*-Дікмана *O*-мезильованих α -гідроксієстерів (**3a-b**). Слід зазначити, що через високу розчинність сультону **1b** у водних середовищах його виділення вимагало специфічної обробки калійного еноляту трифлуорооцтовою кислотою в безводному CH_2Cl_2 , що забезпечило вихід на рівні 34%.^[74]

Структуру отриманих сультонів підтверджено спектроскопією ЯМР ^1H . Для сполуки **1a** в ацетоні-*d6* характерним є синглет протонів метиленових груп при 4.30

м.ч. та синглет шести протонів метильних замісників при 1.72 м.ч.. Спектр сполуки **1b** містить аналогічний синглет CH_2 -групи при 4.34 м.ч., а також два характерні мультиплети напруженого тричленного циклу в областях 1.55–1.75 та 1.75–1.91 м.ч..

Реакційна здатність сультонів **1a-b** значною мірою визначається їхньою здатністю до кето-енольної таутомерії. Проведене кінетичне дослідження дейтерування в середовищі ацетону-*d*6 під дією D_2O показало суттєву дестабілізацію енольної форми напруженим спіроциклом. Диметильний сультон **1a** досягає 70% конверсії в **1a-d**6 протягом 1 години, тоді як для сполуки **1b** цей час становить 24 години. Така різниця у швидкості енолізації на порядок свідчить про значні стеричні та електронні перешкоди, які вносить циклопропільний фрагмент у процес формування подвійного зв'язку всередині п'ятичленного циклу.

3.2 Хімічна модифікація за карбонільною групою та метиленовим центром

Реакційна здатність β -кето- γ -сультонів визначається наявністю в їхній структурі кількох взаємопов'язаних центрів. Як показано у нашому дослідженні, ключовими реакційними центрами є карбонільна функція та активована метиленова ланка. З метою комплексного вивчення хімічних властивостей цього класу сполук та оцінки впливу напруженості циклу на їхню реакційну здатність, як модельні субстрати було обрано 5,5-диметил-1,2-оксатіолан-4-он 2,2-діоксид (**1a**) та його жорсткий спіроциклічний аналог — 4-окса-5-гіаспіро[2.4]гептан-7-он 5,5-діоксид (**1b**).

3.2.1 Взаємодія з нуклеофільними реагентами за карбонільним центром

Першим етапом вивчення хімічних властивостей сультонів **1a-b** стала їхня взаємодія з *N*-нуклеофілами. Встановлено, що при кип'ятінні сультонів з аніліном у середовищі бензену з використанням пастки Діна-Старка протягом 6 годин утворюються відповідні *N*-феніленамінові похідні **8a** (вихід 55%) та **8b** (вихід 40%).

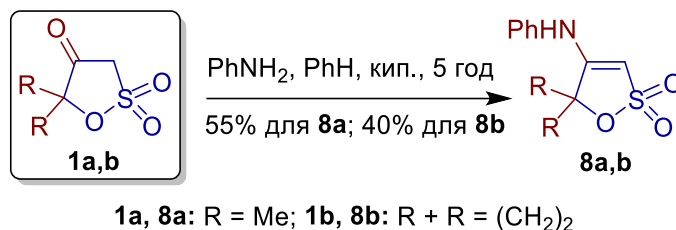
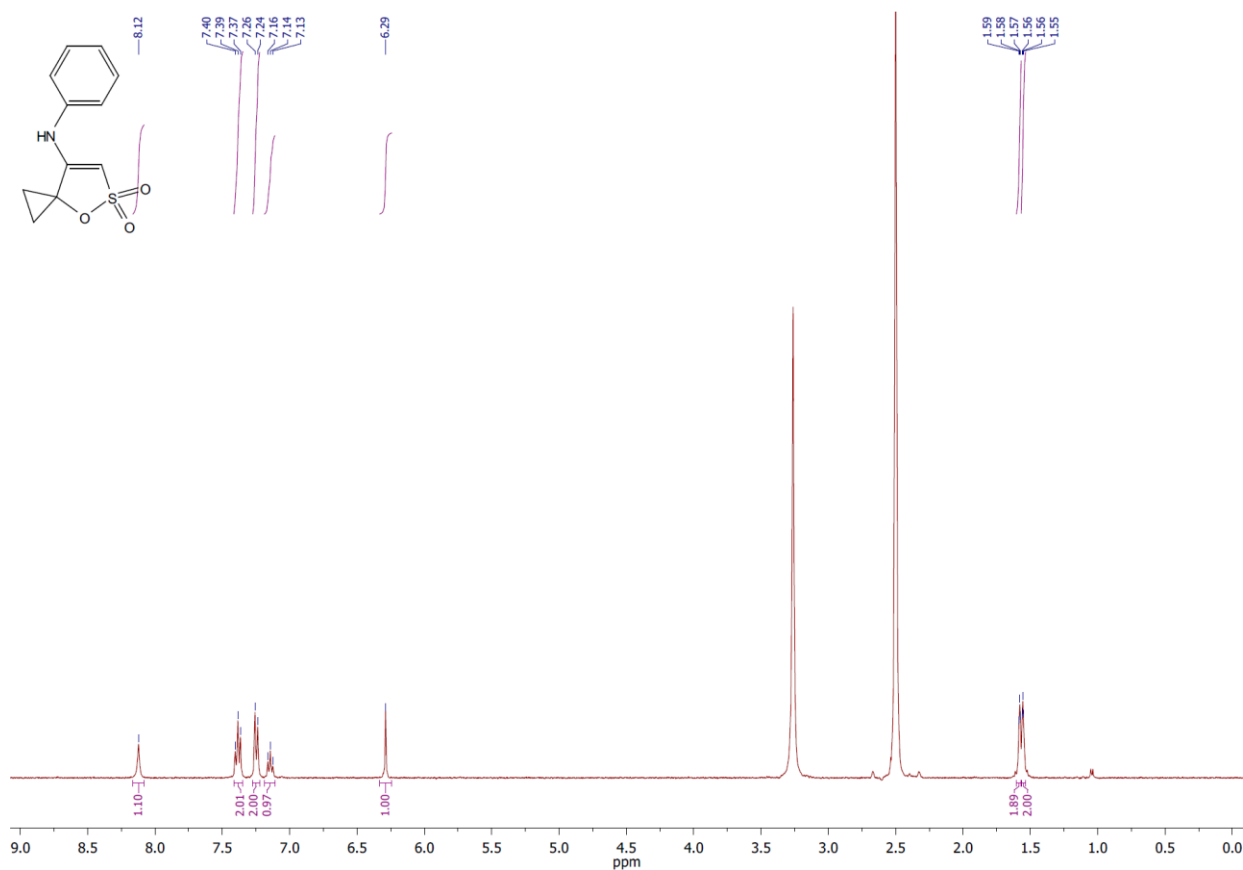
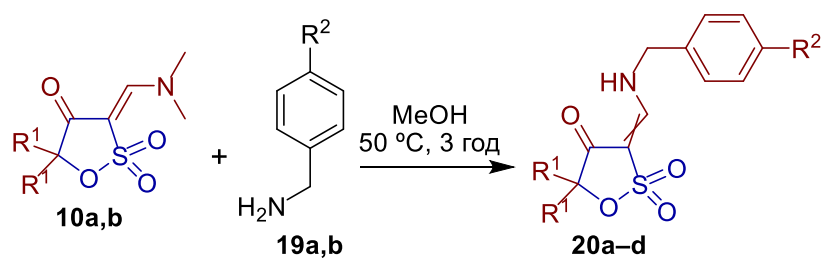


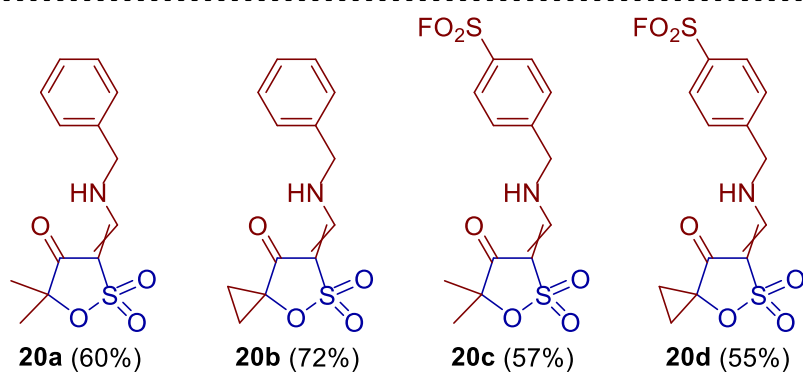
Схема 3.1 – Реакція сульфонів **1a,b** з аніліном

Реакція супроводжується нуклеофільною атакою аміногрупи аніліну на карбонільний атом Карбону C(2) з подальшою дегідратацією. У спектрах ЯМР ¹H отриманих енамінів спостерігається зникнення сигналів протонів метиленових груп вихідних сульфонів (4.30–4.34 м.ч.) та поява характерних синглетів вінільних протонів у слабкому полі: $\delta = 6.22$ м.ч. для **8a** та $\delta = 6.29$ м.ч. для **8b**. Наявність енамінового фрагмента також підтверджується розширеними синглетами NH-груп у діапазоні 8.12–8.75 м.ч. (Рисунок 3.1).

Подальша нуклеофільна модифікація була реалізована через стратегію трансамінування (диметиламіно)метиліденових похідних **10a,b** бензиламінами **19a,b**. Це дозволило отримати серію амінометиліденів **20a-d**, що існують у вигляді суміші *E/Z*-ізомерів.

Рисунок 3.1 – Спектр ^1H ЯМР сполуки **8b**

10a: $\text{R}^1 = \text{Me}$; **10b:** $\text{R}^1 + \text{R}^1 = (\text{CH}_2)_2$; **19a:** $\text{R}^2 = \text{H}$; **19b:** $\text{R}^2 = \text{SO}_2\text{F}$

Схема 3.2 – Реакція переамінування сполук **10a,b** у сполуки **20a-d**

У спектрах ЯМР ^1H цих сполук протон NH-групи виявляється у вигляді дублета (наприклад, для **20a** $J = 14.4$ Гц при $\delta = 10.41$ м.ч.), що вказує на його спряження з метиліденовим зв'язком (Рисунок 3.2).

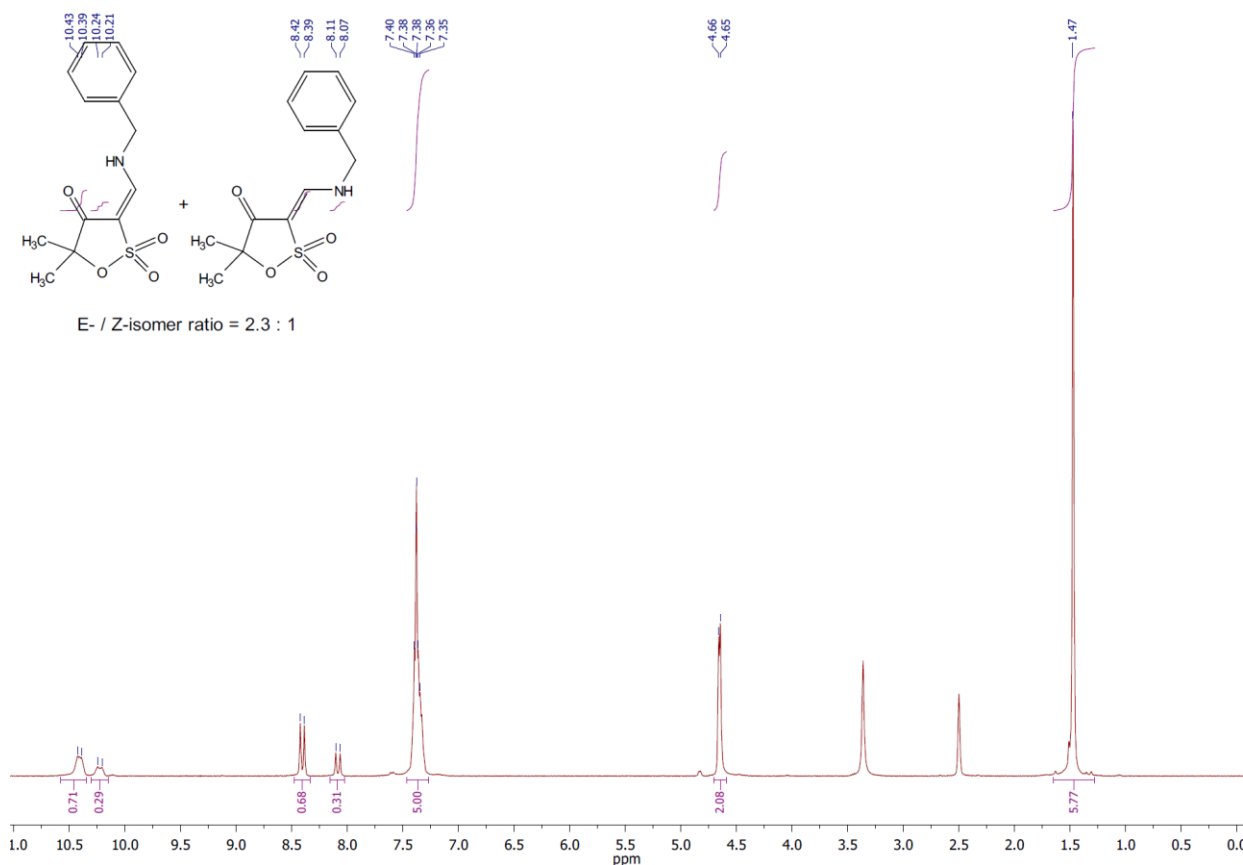


Рисунок 3.2 – Спектр ^1H ЯМР сполуки **20a,b** у E/Z-формах

3.2.2 Взаємодія з електрофільними реагентами за активованим метиленовим центром

Завдяки здатності до енолізації, сультони **1a,b** легко вступають у реакції з електрофільними реагентами за положенням C(3). Встановлено, що швидкість енолізації суттєво залежить від природи замісників у положенні 5: спіроциклопропільний сультон **1b** енолізується у 24 рази повільніше за диметильний аналог **1a**.

Реакції С-ацилювання. Першим етапом вивчення електрофільної активності стала взаємодія субстратів **1a,b** із фенілізоціанатом. Встановлено, що в присутності каталітичних кількостей сильної органічної основи — 1,8-дізабіцикло[5.4.0]ундек-7-ену (ДБУ), який сприяє генеруванню реакційноздатного енолят-аніону, реакція протікає як селективне С-ацилювання метиленової групи. У результаті було синтезовано відповідні аніліди **9a,b** із виходами **43%** та **58%** відповідно. Важливою структурною особливістю отриманих адуктів є їхнє існування переважно в енольній формі, стабілізованій внутрішньомолекулярним водневим зв'язком. Даний факт однозначно підтверджується даними ^1H ЯМР-спектроскопії, де в слабкому полі спостерігаються характерні вузькі синглети ОН-груп, що свідчить про повне зміщення таутомерної рівноваги в бік енолу.

Конденсація з С-електрофілами. Для введення метиліденового фрагмента було використано реакцію сультонів із диметилформамід диметилацеталем (DMF-DMA). Встановлено, що при нагріванні реагентів у середовищі безводного метанолу відбувається конденсація, яка приводить до формування (диметиламіно)метиліденових сультонів **10a,b**. Дані сполуки є цінними проміжними продуктами («push-pull» системами) для подальшого синтезу гетероциклічних сполук. Перебіг реакції та зміну гібридизації реакційного центру було зафіксовано методами ЯМР: зокрема, у спектрі ^{13}C сполуки **10a** сигнал четвертинного атома Карбону С(3) претерпіває значний діаманітний зсув до 97.8 м.ч., що є діагностичною ознакою формування екзоциклічного подвійного зв'язку.

Галогенування. Дослідження реакційної здатності щодо галогенуючих агентів проводили з використанням *N*-бромсукциніміду (NBS) у середовищі киплячого чотирихлористого вуглецю (CCl_4). Виявлено, що реакція характеризується високою швидкістю та важкокерованістю на стадії монозаміщення. У всіх експериментальних умовах нам вдалося виділити виключно дибромпохідні **11a,b**. Спроби ізоляції монобромсультонів виявилися невдалими, що пояснюється значно вищою СН-кислотністю монобромзаміщеного інтермедіату порівняно з вихідним сультонем, що призводить до його миттєвої подальшої бромації за положенням С(3).

Азосполучення. Завершальним етапом дослідження електрофільної модифікації стала взаємодія сультонів із солями діазонію. Встановлено, що при додаванні *p*-толїлдіазонію ацетату, генерованого *in situ* за стандартною методикою, відбувається ефективно азосполучення, що приводить до утворення *E*-кетогідразонів **12a,b** (Схема 3.3). Аналіз спектральних даних вказує на формування саме *E*-ізомерів, які є термодинамічно стабільнішими. Отримані гідразони розширюють ряд біологічно активних похідних сультонів, поєднуючи в одній молекулі сультоновий цикл та азотовмісну фармакофорну групу.

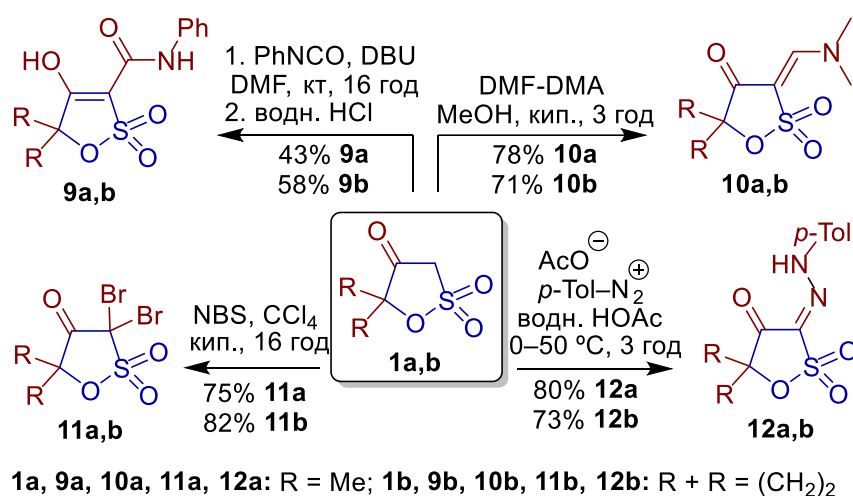


Схема 3.3 – Взаємодія сультонів **1a,b** з електрофільними агентами

Відмінність у хімічній поведінці сультонів **1a** та **1b** яскраво проявляється в більш складних реакціях

В умовах реакції Вільсмейєра-Хаака диметильний сультон **1a** легко перетворюється на цільовий хлоральдегід **13a**. Натомість спроба застосувати цю процедуру до спіроциклічного сультону **1b** призвела до утворення нестабільного продукту **14** внаслідок нетипового розкриття циклопропанового кільця, що є характерним для циклопропілетанонів у цих умовах. [109, 110]

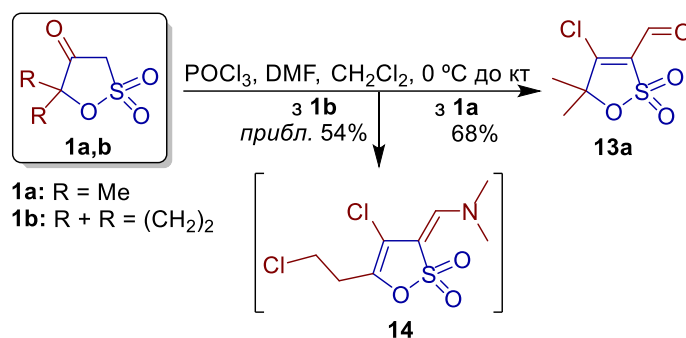


Схема 3.4 – Перетворення сульфонів **1a,b** в умовах реакції Вільсмейєра-Хаака

У реакції Віттіга з метил-2-(трифенілфосфораніліден)ацетатом: реакція спіроциклического кетосульфону **1b** відбувається за класичним маршрутом з утворенням суміші алкенів **16b** та **17b** (у співвідношенні 4.5:1), що мають екзо- та ендоециклический подвійні зв'язки відповідно. Проте для ненапруженого сульфону **1a**, окрім основних продуктів олефінування **16a/17a** (співвідношення 1.3:1), утворюється також атиповий продукт ацилювання — фосфонієвий бетаїн **18**. Причиною такої розбіжності є здатність кетосульфонів до енолізації. Кетонна форма бере участь у класичній реакції Віттіга, тоді як енольний таутомер (який легко утворюється для **1a** під дією каталізатора) може вступати у побічну реакцію ацилювання. Оскільки енолізація спіроциклического **1b** значно ускладнена, продукт ацилювання для нього не утворюється.

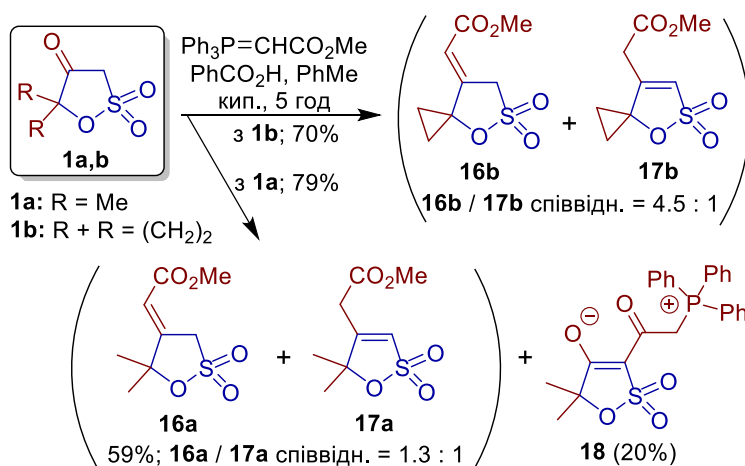


Схема 3.5 – Взаємодія сульфонів **1a,b** з ілідом фосфору в умовах реакції Віттіга

Крім того, розрахунки DFT з використанням моделі сольватації SMD дозволили обґрунтувати енергетичну перевагу та переважання в реакційній суміші продуктів Віттіга **16a,b** над **17a,b**. Продукти **16a,b** з екзоциклічним подвійним зв'язком виявилися на 7.19 та 7.43 ккал/моль відповідно енергетично вигіднішими, ніж їхні ізомери **17a,b** з ендоциклічним зв'язком.

3.2.3 Взаємодія за третинним γ -атомом Карбону (каталітичне гідрування)

Третім важливим реакційним центром каркасу β -кето γ -сультонів є третинний атом Карбону у γ -положенні. Його реакційна здатність вивчалась у реакції паладій-каталізованого гідрування з метою регіоспецифічного відновлення цього центру із збереженням інших функціональних груп.^[111]

Встановлено, що при дії водню (1 бар) у присутності 5% Pd/C в середовищі метанолу ненапружений сультон **1a** селективно відновлюється, перетворюючись на β -кетосульфо кислоту **15a**. У той самий час, його спіроциклічний аналог **1b** зазнає подвійного відновного розкриття циклів, яке зачіпає як циклопропановий, так і сультоновий фрагменти. Це призводить до утворення суміші β -кетосульфо кислот **15a** та **15b**, де сполука **15b** (продукт розкриття циклопропану) значно переважає (співвідношення приблизно 1:7.5 відповідно).

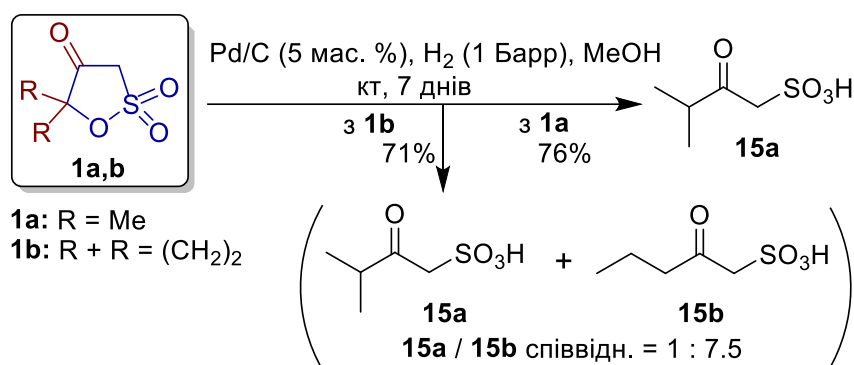


Схема 3.6 – Pd-каталізоване гідрування β -кето γ -сультонів **1a,b**

3.2.4 Теоретичне обґрунтування реакційної здатності за допомогою розрахунків методом ТФГ

Для пояснення експериментально встановлених відмінностей було проведено аналіз молекулярного електростатичного потенціалу (MEP) та фронтальних молекулярних орбіталей (FMO) на рівні теорії PBE0 QZVP.

Обчислені значення MEP вказують на те, що карбонільний атом Карбону C(2) у диметильному сульфоні **1a** має значно вищий позитивний заряд (+0.14 а.у.) порівняно зі спіроциклопропільним аналогом **1b** (+0.07 а.у.). Це безпосередньо пояснює вищу реакційну здатність сполуки **1a** до нуклеофільної атаки. Водночас аналіз діаграм LUMO підтверджує, що саме карбонільний центр, а не сульфонатний фрагмент, є переважною мішенню для нуклеофілів, що пояснює збереження цілісності циклу в реакціях з амінами.

Реакційна здатність в електрофільних перетвореннях була обґрунтована аналізом НОМО енольних таутомерів **7a,b**. Встановлено, що найбільша електронна густина зосереджена на фрагменті C(2)=C(3) з переважанням на атомі Карбону C(3). Спіроциклопропільний енол **7b** володіє найвищим значенням енергії НОМО ($E(\text{НОМО}) = -7.54 \text{ eV}$), що формально вказує на його вищу активність до електрофілів, проте ця активність нівелюється утрудненим процесом його формування з кето-форми.

Особливе підтвердження впливу таутомерії було отримано в реакції Віттіга. Встановлено, що для сульфону **1a** здатність до легкої енолізації під дією бензойної кислоти призводить до формування атипового продукту C-ацилювання — фосфонієвого бетаїну **18** (вихід 20%), що не спостерігалось для сполуки **1b**. Структура бетаїну підтверджена даними ЯМР ^{31}P ($\delta = 23.2 \text{ м.ч.}$) та константою $J(\text{P-H}) = 14.5 \text{ Гц}$ для метиленового містка.

3.2.5 Теоретичне обґрунтування хімічної активності

Квантово-хімічні розрахунки методом DFT (рівень PBE0 QZVP) дозволили глибше зрозуміти природу виявлених відмінностей. Аналіз молекулярного електростатичного потенціалу (MEP) показав, що позитивний потенціал на карбонільному атомі Карбону C(2) у сполуці 1a становить +0.14 а.у., тоді як у 1b він знижений до +0.07 а.у.. Це пояснює вищу реакційну здатність диметильного сульфону щодо нуклеофільних реагентів. Розрахунки фронтальних орбіталей НОМО та LUMO вказали на те, що карбонільна група є найбільш вигідною мішенню для нуклеофільної атаки, а сульфонатний фрагмент залишається стабільним.

3.3 Біологічна активність та молекулярний докінг синтезованих сполук

Завершальним етапом дослідження стала оцінка біологічного потенціалу синтезованих амінометиліденових похідних **20a–d**. Вибір цих сполук був зумовлений наявністю в їхній структурі фармакофорних фрагментів, а також введенням у сполуки **20c,d** сульфонілфлуоридної функціональності. Остання розглядається в сучасній медичній хімії як «електрофільна боєголовка» (electrophilic warhead) для створення ковалентних інгібіторів та є ключовим компонентом клік-хімії за типом SuFEx (обмін сульфуру(VI) з флуором).^[69, 71]

3.3.1 *In vitro* дослідження цитотоксичної активності

Ключовим етапом оцінки біологічного потенціалу новосинтезованих амінометиліденових похідних β-кето γ-сультонів **20a–e** стало вивчення їхнього впливу на життєздатність клітинних культур. Враховуючи структурні особливості даних сполук, зокрема наявність сульфонілфлуоридної функціональності у представників **20c** та **20d**, основну увагу було приділено встановленню кореляції між наявністю електрофільного центру та інтенсивністю цитотоксичного ефекту.

Для проведення біологічних випробувань було обрано лінію клітин аденокарциноми молочної залози людини MDA-MB-231, яка характеризується потрійним негативним фенотипом. Вибір даної моделі обумовлений високою агресивністю та резистентністю таких пухлин до традиційної терапії, що створює запит на розробку нових засобів із механізмом ковалентного інгібування. Для верифікації селективності дії та визначення профілю безпеки сполук паралельно використовували незлоякісні ендотеліальні клітини аорти миші (MAEC). Дослідження проводили у широкому діапазоні концентрацій (до 0.5 мМ), що дало змогу зафіксувати чітко виражений дозозалежний характер пригнічення проліферації.

Аналіз експериментальних даних продемонстрував суттєву гетерогенність біологічної відповіді залежно від хімічної природи замісників. Найвищу антипроліферативну активність щодо ракової лінії MDA-MB-231 продемонстрували сполуки **20c** та **20d**. При досягненні концентрації субстрату 0.5 мМ рівень загибелі клітин становив приблизно 50% та 60% відповідно. Такий результат безпосередньо підтверджує гіпотезу про те, що введення сульфонілфлуоридного фрагмента SO_2F у структури амінометиліденів кардинально змінює їхній фармакологічний профіль. У даному контексті SO_2F група відіграє роль «сплячого» електрофілу, здатного до активації виключно у специфічному мікрооточенні активного центру білка-мішені. Вища активність сполуки **20d** порівняно з **20c** може бути додатково обумовлена впливом спіроциклічного фрагмента на ліпофільність молекули та її здатність проникати крізь клітинні мембрани.

На противагу цьому, сполуки **20a** та **20b**, які позбавлені сульфонілфлуоридного вархеда, продемонстрували низьку біологічну активність. Рівень інгібування росту клітин для цих субстратів не перевищував 30%, що вказує на недостатню реакційну здатність базового сультонового каркаса до прямої взаємодії з протеомом без додаткової активації електрофільними замісниками. Це дозволяє зробити висновок про те, що сультоновий цикл у даному випадку виступає

як стабільний біоізостерний молекулярний шаблон, а основний внесок у цитотоксичність забезпечується саме SuFEx-активною групою.

Окрему увагу було приділено аналізу селективності дії синтезованих сполук. Встановлено, що найбільш активні похідні **20c** та **20d** виявляють певну токсичність і щодо нормальних клітин МАЕС (рівень загибелі склав 50% та 40% відповідно). Така відсутність вираженої селективності може бути наслідком високої загальної реакційноздатності сульфонілфлуоридів щодо нуклеофільних залишків тирозину або лізину, присутніх у багатьох клітинних білках. Водночас сполуки контрольної групи **20a,b** практично не впливали на життєздатність клітин МАЕС, що підтверджує їхню низьку системну токсичність. Отримані результати створюють підґрунтя для подальшої структурної оптимізації синтезованих сполук з метою підвищення їхньої спорідненості до специфічних онкогенних мішеней, таких як кіназа CLK4, при одночасному зниженні нецільової активності.

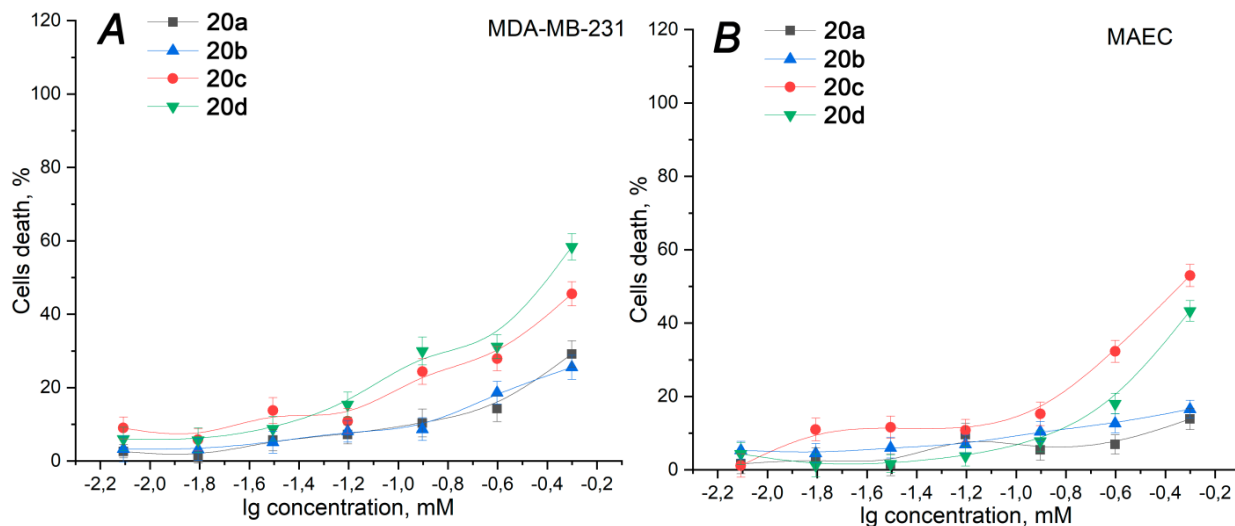


Рисунок 3.3 - Цитотоксичність амінометиліденових похідних **20a–e** щодо лінії клітин потрійного негативного раку молочної залози MDA-MB-231 (А) та незлоякісних клітин МАЕС (Б) (M±SD)

3.3.2 Молекулярний докінг та аналіз міжмолекулярних взаємодій

Щоб пояснити спостережувану біологічну активність та передбачити потенційну, ми звернулися до дослідження молекулярного докінгу. Клітинна лінія MDA-MB-231 експресує численні білки, що беруть участь в агресивності, включаючи, але не обмежуючись, рецептор циклін-залежної кінази 4 (CDK4; PDB ID: 6FYV)^[112]. Цей білок відіграє вирішальну роль у опосередкуванні клітинних процесів, пов'язаних з прогресуванням пухлини, інвазією та метастазуванням. Тому його було обрано як мішень для дослідження докінгу.

Отримані значення афінності зв'язування докованих сполук з цільовим білком та розрахована інгібуюча концентрація дозволили припустити, що досліджувані сполуки **20a-d** вважаються інгібіторами CLK4 з високою афінністю зв'язування (Таблиця 3.1 та Рисунок 3.4).

Більше того, додаткові дослідження *in silico* передбачили потенційну біологічну активність **20c** як інгібітора моноаміноксидази В (MAO В; PDB ID: 2XFU)^[113–116] та ароматичної *L*-амінокислотної декарбоксилази (AAAD; PDB ID: 8ORA)^[117–119]. Дія на ці рецептори впливає на лікування хвороб Паркінсона та Альцгеймера, а також на корекцію депресії та емоційних змін.

Таблиця 3.1 – Найнижчі значення енергій зв'язувань та констант інгібування досліджуваних сполук – лігандів **20a-d** до обраних цільових рецепторів

№	Речовина	CLK4 (6FYV)		MAO В (2XFU)		AAAD (8ORA)	
		Енергія зв'язування (ккал/моль)	Константа інгібування (мкмоль)	Енергія зв'язування (ккал/моль)	Константа інгібування (мкмоль)	Енергія зв'язування (ккал/моль)	Константа інгібування (мкмоль)
1	20a	–8.36	0.75				
2	20b	–8.54	0.55				
3	20c	–9.24	0.17	–7.61	2.62	–8.83	0.33
4	20d	–8.89	0.3				

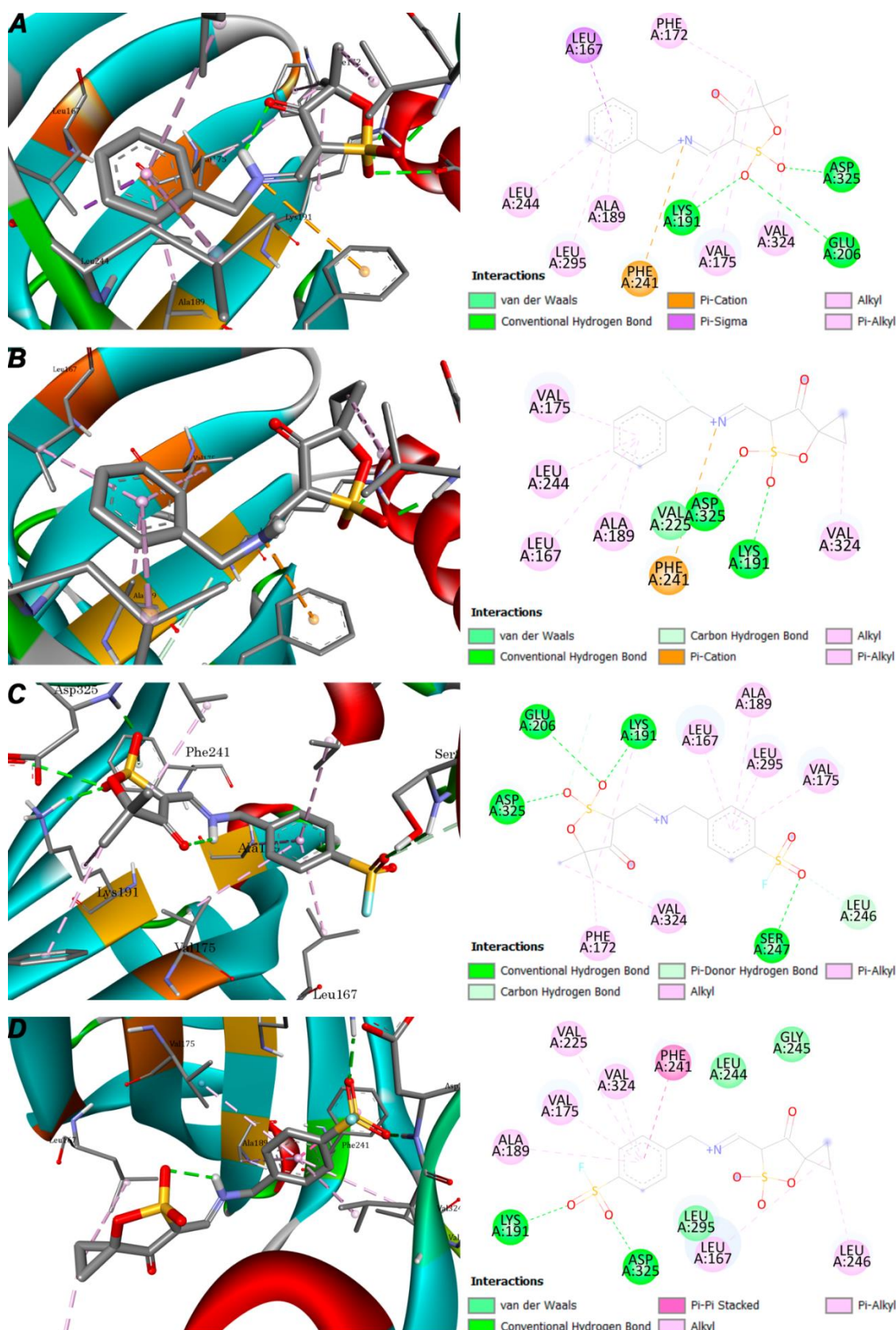


Рисунок 3.4 – Схематична 3D-візуалізація та 2D-діаграма міжмолекулярних взаємодій CLK4 (PDB: 6FYV) зі сполуками **20a** (A), **20b** (B), **20c** (C) та **20d** (D).

Результати обчислень показали високу спорідненість усіх досліджуваних структур до активного центру CLK4:

- Найнижче значення енергії зв'язування зафіксовано для сполуки **20c** (-9.24 ккал/моль) з інгібіторною константою $K_i = 0.17$ мкМ.
- Для сполук **20a**, **20b** та **20d** енергія зв'язування склала -8.36, -8.54 та -8.89 ккал/моль відповідно.

Детальний аналіз взаємодій сполуки **20c** у кишені зв'язування CLK4 виявив формування стабільної мережі контактів:

- **Водневі зв'язки:** зафіксовано конвенційні водневі зв'язки з амінокислотними залишками Thr201 та Thr202.
- **π -взаємодії:** сультоновий цикл формує специфічний π -Sulfur контакт із залишком Phe168.
- **Гідрофобні контакти:** спостерігаються додаткові π -Alkyl та Alkyl взаємодії з Leu164, Pro104, Val175 та іншими залишками.

3.3.3 Прогнозування нейропротекторної активності

Враховуючи структурні особливості β -кету γ -сультонового фрагмента, було проведено додатковий *in silico* скринінг щодо мішеней, пов'язаних із нейродегенеративними захворюваннями. Встановлено, що сполука **20c** виявляє потенційну активність як інгібітор моноаміноксидази В (MAO B, PDB ID: 2XFU) та декарбоксилази ароматичних L-амінокислот (AAAD, PDB ID: 8ORA):

- Для MAO B енергія зв'язування склала -7.61 ккал/моль ($K_i = 2.62$ мкМ).
- Для AAAD енергія зв'язування становить -8.83 ккал/моль ($K_i = 0.33$ мкМ).

Ці дані вказують на перспективність подальшої модифікації даного класу сполук для створення засобів лікування хвороб Паркінсона, Альцгеймера та корекції депресивних станів.^[114–116, 118, 119]

3.4 Розробка комплексної технологічної методології та прикладного лабораторного регламенту дослідження сполук-хітів на основі β -кето γ -сультонів

На основі проведених циклів препаративного синтезу та апробації методик масштабування було розроблено цілісну технологічну стратегію пошуку та валідації потенційних активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ). Дана методологія розглядається як прикладний інструмент для лабораторій тонкого органічного синтезу та відділів розробки (R&D) фармацевтичних підприємств, оскільки вона інтегрує обчислювальні потужності та експериментальні потужності у єдиний технологічний ланцюг.

3.4.1 Технологічна фаза 1. Прикладний дизайн та обґрунтування об'єктів для масштабування

Вихідним етапом реалізації запропонованої технології є раціональний вибір структурних шаблонів, що мають високий прикладний потенціал.

Технологічна фаза 1 включає наступні етапи:

I. Ідентифікація базового молекулярного шаблону

Здійснюється вибір існуючих біологічно активних сполук або білдинг-блоків (наприклад, тетранової кислоти), що входять до складу комерційних пестицидів або ліків.

II. Лабораторний аналіз біоізостерного потенціалу

Проводиться критичне дослідження на предмет наявності функціональних груп, заміна яких на сультонівий цикл дозволить оптимізувати технологічні характеристики кінцевого продукту: ліпофільність, стабільність у водних середовищах та метаболічну стійкість.

III. Застосування спеціалізованого ПЗ

Використання програмних комплексів для теоретичного обґрунтування заміни, що дозволяє мінімізувати кількість «порожніх» лабораторних синтезів і зосередити ресурси на найбільш перспективних напрямках.

IV. Варіативність замісників

Розробляється ряд сполук із різною геометрією, де особлива увага приділяється введенню напружених циклічних фрагментів, оскільки їхня наявність безпосередньо впливає на прикладні властивості та енергетичний профіль таутомерів.

3.4.2 Технологічна фаза 2. Фізико-хімічний контроль та стандартизація лабораторного протоколу

Дана фаза спрямована на створення надійного аналітичного підґрунтя, що забезпечує відтворюваність технологічного процесу.

Технологічна фаза 2 включає наступні етапи:

I. Стандартизація ЯМР-моніторингу

Першим кроком лабораторного регламенту є зняття спектрів ^1H , ^{13}C у полярних та неполярних розчинниках (зокрема, CDCl_3 та $\text{DMSO-}d_6$). Це дозволяє експериментально зафіксувати відсотковий вміст таутомерних форм, що є критичним для розуміння стабільності АФІ в різних технологічних умовах.

II. Метрологічне забезпечення (РСД)

Проводиться обов'язкове вирощування монокристалів для рентгеноструктурного дослідження. Отримані прецизійні дані про структуру речовини використовуються як еталон для подальшої оптимізації параметрів комп'ютерного моделювання.

III. Квантово-хімічна апробація моделей

Проводиться порівняльний аналіз результатів РСД із розрахунками ТФГ (DFT). Це необхідно для підбору найбільш точного функціоналу та базису, що забезпечує адекватність теоретичної моделі при прогнозуванні властивостей нових, ще не синтезованих похідних.

IV. Комплексна верифікація

Зіставлення частот коливань у ІЧ-спектрах та хімічних зсувів у ЯМР-спектрах дозволяє остаточно підтвердити адекватність обраної теоретичної платформи.

3.4.3 Технологічна фаза 3. Прикладний скринінг та оцінка промислової перспективності

На заключному етапі проводиться комплексна оцінка сполук, що пройшли попередні стадії відбору.

Технологічна фаза 3 включає наступні етапи:

I. Вибір модельних «полюсних» структур

Для поглибленого вивчення обираються дві сполуки з максимально контрастною термодинамічною стабільністю, що зумовлена різною напруженістю циклів.

II. Лабораторні дослідження *in vitro*

Проводиться пряме тестування біологічної активності на специфічних клітинних лініях, що імітують біологічні мішені.

III. Віртуальний високопродуктивний скринінг

Паралельно реалізується протокол докінгу для обох таутомерних форм (кетот-а енолу), що дозволяє врахувати динамічну природу молекул у біологічних системах.

IV. Аналіз кореляції та впровадження

Ключовим індикатором успішності розробленої стратегії є збіг результатів *in silico* та *in vitro*. У разі високої кореляції (мінімальна енергія зв'язування відповідає максимальній активності), методику вважають успішно застосованою і вона рекомендується до використання у промисловому масштабі для розробки нових лікарських препаратів.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

У результаті комплексного дослідження синтетичних підходів, реакційної здатності та біологічного потенціалу β -кето γ -сультонів (1,2-оксатіолан-4-он 2,2-діоксидів) та їхніх спіроциклопропільних аналогів сформульовано такі основні висновки:

1. Розроблено та оптимізовано методи синтезу модельних сультонів **1a** та **2a**. Встановлено, що стратегія *сульфа*-Торпа є ефективною лише для диметилзаміщеного похідного (вихід 92%), тоді як для спіроциклічного аналога вона призводить до деструкції циклу. Універсальним підходом визначено конденсацію сульфа-Дікмана, яка дозволила отримати обидва субстрати, при цьому виділення спіроциклічного сультону потребувало розробки специфічного протоколу обробки калійного еноляту в безводному середовищі.

2. Виявлено критичний вплив напруженого спіроциклопропільного фрагмента на кінетику кето-енольної таутомерії. Шляхом ЯМР-досліджень дейтерообміну встановлено, що впровадження спіроциклу дестабілізує енольну форму та сповільнює процес енолізації у 24 рази порівняно з диметильним аналогом, що зумовлено значними стеричними та електронними перешкодами при формуванні подвійного зв'язку в п'ятичленному циклі.

3. Досліджено реакційну здатність за карбонільним центром C(2). Встановлено, що взаємодія з N-нуклеофілами (аніліном, бензиламінами) приводить до утворення відповідних енамінових похідних. Вища активність диметильного сультону в цих реакціях теоретично обґрунтована методами DFT: позитивний потенціал на атомі C(2) для нього є вдвічі вищим (+0.14 а.о.), ніж для спіроциклічного аналога (+0.07 а.о.).

4. Проаналізовано електрофільні перетворення за метиленовим центром C(3). Обидва сультони успішно вступають у реакції C-ацилювання, галогенування, азосполучення та конденсації з DMF-DMA. Проте виявлено атипову поведінку в реакції Віттіга: для диметильного сультону, завдяки його легкій енолізації, зафіксовано утворення продукту C-ацилювання (фосфонієвого бетаїну), що не

характерно для спіроциклічного аналога. У реакції Вільсмейєра-Хаака спіроциклічний сульфон зазнає нетипового розкриття циклопропанового кільця.

5. Встановлено регіоселективність відновлення за третинним γ -атомом карбону. Pd-каталізоване гідрування диметильного сульфону призводить до селективного розкриття сульфонового циклу з утворенням β -кетосульфокислоти. Натомість спіроциклічний аналог зазнає подвійного відновного розкриття (і сульфонового, і циклопропанового фрагментів), що свідчить про високу лабільність напруженого каркасу в умовах гідрогенолізу.

6. Оцінено біологічний потенціал синтезованих сполук. In vitro скринінг на лінії раку молочної залози MDA-MB-231 виявив високу цитотоксичну активність амінометиліденових похідних, що містять сульфонілфлуоридну групу (SuFEx-вархеда), із рівнем інгібування росту клітин до 60%.

7. Шляхом молекулярного докінгу ідентифіковано потенційні біомішені. Доведено високу афінність синтезованих сполук до кінази CLK4 ($K_i = 0.17$ мкМ для найбільш активного ліганда). Крім того, прогнозовано перспективність даного класу сполук як інгібіторів MAO B та AAAD, що відкриває шлях до розробки на їхній основі засобів для лікування нейродегенеративних захворювань (хвороб Паркінсона та Альцгеймера).

8. Розроблено та науково обґрунтовано комплексну технологічну стратегію та прикладний лабораторний регламент ідентифікації біологічно активних сполук-хітів на основі молекулярного шаблону 1,2-оксатіолан-4-он 2,2-діоксиду. Запропонований алгоритм базується на інтеграції методів біоізостерної заміни, препаративного масштабування синтезу (0,5 кг) та верифікації таутомерного стану об'єктів шляхом поєднання фізико-хімічних даних (ЯМР, РСД) із квантово-хімічним моделюванням. Встановлено, що кореляція результатів *in silico* та *in vitro* досліджень дозволяє використовувати дану методологію як ефективний інструмент для оптимізації фармацевтичного профілю потенційних АФІ та скорочення витрат на етапі розробки інноваційних лікарських засобів.

РОЗДІЛ 4 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Даний розділ присвячено опису експериментальних методів отримання 5,5-дизаміщених-1,2-оксатіолан-4-он 2,2-діоксидів та їхніх спіроциклічних аналогів. Наведено детальні методики препаративного синтезу, включаючи технологічні параметри масштабування процесів у скляних реакторах великого об'єму. Описано аналітичний інструментарій для ідентифікації сполук (ЯМР- та ІЧ-спектроскопія, РСА). Викладено методику скринінгу біологічної активності та оцінки цитотоксичного профілю синтезованих речовин.

4.1 Загальні методи

Усі вихідні матеріали були отримані від Enamine Ltd. та UORSY. Температури плавлення вимірювали на автоматизованій системі визначення точки плавлення MPA100 OptiMelt. Аналітичну тонкошарову хроматографію проводили з використанням пластин Polychrom SI F254. Спектри ^1H та $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ реєстрували на спектрометрі Bruker 170 Avance 500 (при 500 МГц для ^1H та 126 МГц для ^{13}C) або спектрометрі Varian Unity Plus 400 (при 400 МГц для ^1H та 101 МГц для ^{13}C). Хімічні зсуви наведено в м.ч. з використанням піку залишкового розчинника як вторинного стандарту.^[120, 121] ІЧ-спектри реєстрували на спектрометрі Perkin Elmer BX II у таблетках KBr та наведено в см^{-1} .^[122] Мас-спектри реєстрували на приладі Agilent 1100 LCMSD SL (хімічна іонізація (APCI)).^[123–126] Елементний аналіз проводили на елементарному аналізаторі Vario MICRO Cube на основі CHNOS.^[127, 128]

4.2 Експериментальні методики та характерні дані

Загальна методика синтезу α,α -дизаміщених алкіл-2 ((метилсульфоніл)окси)ацетатів 3a-e.

Розчин MeSO_2Cl (11,7 г, 7,91 мл, 102 ммоль) у CH_2Cl_2 (20 мл) додавали по краплях до перемішуваного крижаного розчину гідроксиестеру **2a-e** (85 ммоль) та Et_3N (13 г, 17,7 мл, 128 ммоль) у CH_2Cl_2 (150 мл), підтримуючи температуру 0-5 °C.

Після завершення додавання охолодження припиняли, а реакційну суміш залишали перемішуватися на ніч. Потім її випарювали при зниженому тиску, розбавляли EtOAc (100 мл) та промивали водою (3 × 25 мл). Органічний шар сушили (Na_2SO_4) та випарювали при зниженому тиску, отримуючи відповідну сполуку **3a-e**.

Етил 2-метил-2-((метилсульфоніл)окси)пропаноат (3a) був отриманий з **1a** (11,2 г). Вихід 16,4 г (78,2 ммоль, 92 %); біла тверда речовина; т.пл. 28–29 °C. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ = 4.26 (к, J = 7.1 Гц, 2H), 3.12 (с, 3H), 1.71 (с, 6H), 1.32 (т, J = 7.1 Гц, 3H) м.ч. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 МГц, CDCl_3): δ = 171,7, 86,5, 62,2, 40,7, 26,3, 14,1 м.ч. МС (XI): m/z = 211 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Аналіз розраховано для: $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_5\text{S}$: C, 39.99; H, 6.71; O, 38.05; S, 15.25. Знайдено: C, 39.91; H, 6.55; O, 37.67; S, 15.58.

Метил 1-((метилсульфоніл)окси)циклопропан-1-карбоксилат (3b) був отриманий з **1b** (9,87 г). Вихід 15,9 г (81,6 ммоль, 96%); біла тверда речовина; т. пл. 59–60 °C. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ = 3,75 (с, 3H), 3,24 (с, 3H), 1,56 (с, 4H) м.ч. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ = 170,8, 60,8, 52,9, 40,1, 16,4 м.ч. МС (XI): m/z = 195 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Аналіз розраховано для: $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5\text{S}$: C, 37,11; H, 5,19; O, 41,19; S, 16,51. Знайдено: C, 36,72; H, 5,52; O, 40,82; S, 16,78.

Метил 1-((метилсульфоніл)окси)циклобутан-1-карбоксилат (3c) був отриманий з **1c** (11,1 г). Вихід 16,6 г (79,9 ммоль, 94%); безбарвна олія. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ = 3,78 (с, 3H), 3,09 (с, 3H), 2,59 (кв.д., J = 13,1, 9,2 Гц, 7H), 2,03–1,89 (м, 4H) м.ч. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ = 171,2, 83,9, 52,8, 40,2, 33,3, 14,3 м.ч. МС (XI): m/z = 209 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Аналіз розраховано для: $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_5\text{S}$: C, 40,38; H, 5,81; O, 38,42; S, 15,40. Знайдено: C, 40,54; H, 6,15; O, 38,19; S, 15,12.

Метил 1-((метилсульфоніл)окси)циклопентан-1-карбоксилат (3d) був отриманий з **1d** (12,3 г). Вихід 18,1 г (81,6 ммоль, 96%); безбарвна олія. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ = 3,77 (с, 3H), 3,11 (с, 3H), 2,32–2,12 (м, 4H), 1,94–1,70 (м, 4H) м.ч. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ = 171,9, 95,2, 52,8, 40,5, 38,3, 24,0 м.ч. МС

(XI): $m/z = 223$ $[M+H]^+$. Аналіз розраховано для: $C_8H_{14}O_5S$: C, 43,23; H, 6,35; O, 35,99; S, 14,42. Знайдено: C, 43,01; H, 6,28; O, 36,09; S, 14,26.

Метил 1-((метилсульфоніл)окси)циклогексан-1-карбоксилат (3e) був отриманий з **1e** (13,4 г). Вихід 19,7 г (83,3 ммоль, 98%); безбарвна олія. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): $\delta = 3,77$ (с, 3H), 3,12 (с, 3H), 2,19 (д, $J = 14,3$ Гц, 2H), 1,90–1,82 (м, 2H), 1,72–1,62 (м, 5H), 1,32–1,24 (м, 1H) м.ч. $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$): $\delta = 172,6, 89,4, 53,1, 40,9, 34,4, 25,1, 21,5$ м.ч. МС (XI): $m/z = 237$ $[M + H]^+$. Аналіз розраховано для $C_9H_{16}O_5S$: C, 45,75; H, 6,83; O, 33,86; S, 13,57. Знайдено: C, 46,06; H, 6,54; O, 33,79; S, 13,68.

Загальна методика синтезу алкіл-2-((метилсульфоніл)окси)карбоксилатів 3a,b у масштабі 0,5 кг. Альфа-гідроксіестер **2a,b** (4 моль, 1 екв.) розчиняли в етилацетаті (7 л), завантаженому в 20-літровий реактор, обладнаний механічною мішалкою та хлоркальцієвою трубкою. Потім додавали триетиламін (526 г, 721 мл, 5,2 моль, 1,3 екв.) однією порцією, а отриману суміш охолоджували льодяною водою. Коли внутрішня температура знижувалася до 0 С, швидко по краплях додавали метансульфонілхлорид (504 г, 341 мл, 4,4 моль, 1,1 екв.), підтримуючи температуру всередині нижче 5 С. Після завершення додавання реакційну суміш залишали вигріватися до кімнатної температури та перемішували протягом 24 год. Потім додавали 1 М водний розчин гідросульфату натрію (3 л) однією порцією і отриману двофазну суміш перемішували 10 хв. Верхній органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом натрію (300 г) і випарювали при зниженому тиску. Отриманий залишок додатково сушили у вакуумі (0.1 Торр) при 50 С протягом 5 год для видалення залишків етилацетату. Отримані О-мезильовані альфа-гідроксіестери **2a,b** використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Етил-2-метил-2-((метилсульфоніл)окси)пропаноат (3a). Отриманий з етил-2-гідроксі-2-метилпропаноату (**2a**, 530 г). Вихід 740 г (3.52 моль, 88%). Біла тверда речовина, т.пл. 28–29 С. Спектр 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): $\delta = 4.26$ (кв, $J = 7.1$ Гц, 2H), 3.12 (с, 3H), 1.71 (с, 6H), 1.32 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H) м.ч. Спектр ^{13}C ЯМР

(101 МГц, CDCl₃): δ = 171.7, 86.5, 62.2, 40.7, 26.3, 14.1 м.ч. МС (ХІ): m/z = 211 [M + H]⁺.

Метил-1-((метилсульфоніл)окси)циклобутан-1-карбоксилат (3с).

Отриманий з метил-1-гідроксциклобутан-1-карбоксилату (2с, 520 г). Вихід 750 г (3.6 моль, 90%). Безбарвна олія. Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ = 3.78 (с, 3H), 3.09 (с, 3H), 2.59 (кв.д, J = 13.1, 9.2 Гц, 4H), 2.03–1.89 (м, 2H) м.ч. Спектр ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃): δ = 171.2, 83.9, 52.8, 40.2, 33.3, 14.3 м.ч. МС (ХІ): m/z = 209 [M + H]⁺.

Загальна методика синтезу 1,2-оксатіолан-4-он 2,2-діоксидів (сультонів)

1a,b. Трет-бутилат калію (471 г, 4.2 моль, 1.2 екв.) диспергували в ТГФ (7 л), завантаженому в 20-літровий реактор, обладнаний механічною мішалкою та хлоркальцієвою трубкою. Суміш охолоджували на льодяній бані, і коли внутрішня температура знижувалася до 0 °С, швидко по краплях додавали розчин О-мезильованого альфа-гідроксієстеру **3a,c** (3.5 моль, 1 екв.) у ТГФ (3 л), підтримуючи температуру нижче 5 °С. Після завершення додавання реакційну суміш залишали вигріватися до кімнатної температури та перемішували протягом 24 год. Потім швидко по краплях додавали льодяну оцтову кислоту (252 г, 240 мл, 4.2 моль, 1.2 екв.), суміш перемішували 10 хв і випарювали при зниженому тиску досуха. Додавали воду (180 мл) для розчинення утвореного ацетату калію, а отриману суспензію розбавляли етилацетатом (4 л). Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом натрію (400 г) і випарювали при зниженому тиску. Залишок промивали сумішшю гексан–етилацетат (3:1 за об'ємом, 2 x 50 мл) для отримання чистих бета-кетогамма-сультонів **1a,c**. За необхідності продукт перекристалізовували з мінімальної кількості ізопропанолу.

5,5-Диметил-1,2-оксатіолан-4-он 2,2-діоксид (1a). Отриманий з О-мезильованого альфа-гідроксієстеру **3a** (736 г). Вихід 385 г (2.35 моль, 67%). Біла тверда речовина, т.пл. 61–62 °С. Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ = 4.82 (с, 2H), 1.53 (с, 6H) м.ч. Спектр ¹³C ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆): δ = 202.1, 95.1, 52.3, 24.7 м.ч. МС (ХІ): m/z = 163 [M - H]⁻. Дані спектрів для 4-гідроксі-5,5-диметил-5H-1,2-оксатіол 2,2-діоксиду (4a, енольна форма сполуки 3a). Спектр ¹H ЯМР (400

МГц, DMSO-d₆): δ = 12.68 (с, 1H), 6.01 (с, 1H), 1.53 (с, 6H) м.ч. Спектр ¹³C ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆): δ = 169.2, 92.2, 87.8, 23.6 м.ч.

5-Окса-6-тіаспіро[3.4]октан-8-он 6,6-діоксид (1b). Отриманий з О-мезильованого альфа-гідроксиестеру **3b** (729 г). Вихід 333 г (1.89 моль, 54%). Біла тверда речовина, т. пл. 97–98 °С. Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ = 4.65 (с, 2H), 2.54 (т, J = 8.8 Гц, 4H), 1.85–2.00 (м, 1H), 1.79 (кв, J = 8.8 Гц, 1H) м.ч. Спектр ¹³C ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆): δ = 200.0, 92.9, 52.5, 33.1, 13.5 м.ч. МС (ХІ): m/z = 175 [М - Н]–. Дані спектрів для 8-гідроксі-5-окса-6-тіаспіро[3.4]окт-7-ен 6,6-діоксиду (**4b**, енольна форма сполуки **3b**). Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ = 12.86 (с, 1H), 6.03 (с, 1H), 2.54 (т, J = 8.3 Гц, 4H), 1.70–2.01 (м, 2H) м.ч. Спектр ¹³C ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆): δ = 167.0, 91.9, 86.7, 32.6, 12.7 м.ч.

5,5-Диметил-1,2-оксатіолан-4-он 2,2-діоксид (1a). Розчин мезильованого гідроксиестеру **3a** (4,86 г, 25 ммоль) у ТГФ (25 мл) додавали по краплях до перемішуваного крижаного розчину *t*-BuOK (3,37 г, 30 ммоль) у ТГФ (60 мл), підтримуючи температуру 0–5 °С. Після завершення додавання охолоджувальну баню прибирали, а реакційну суміш залишали перемішуватися на ніч. Потім додавали НОАс (1,98 г, 1,89 мл, 33 ммоль) і отриману суміш випарювали при зниженому тиску. Залишок розтирали з водою (7 мл) та екстрагували CH₂Cl₂ (3 × 25 мл). Органічний шар сушили (Na₂SO₄) та випарювали при зниженому тиску, отримуючи цільову сполуку **1a**. За необхідності продукт можна перекристалізувати з мінімальної кількості *i*-PrOH. Вихід 2,79 г (17 ммоль, 68%); біла тверда речовина; т. пл. 61–62 °С (літ. [35,37] т. пл. 58–59 °С, з гексану – PhMe (2:1)). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ = 3,97 (с, 2H), 1,64 (с, 6H) м.ч. ¹³C{¹H} ЯМР (101 МГц, CDCl₃): δ = 201,0, 95,6, 51,9, 24,2 м.ч. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ = 4,82 (с, 2H), 1,53 (с, 6H) м.ч. ¹³C{¹H} ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆): δ = 202,1, 95,1, 52,3, 24,7 м.ч. ІЧ (KBr): ν = 3024, 2932, 1761, 1378, 1228, 1136, 937, 836 см^{–1}. МС (ХІ): m/z = 163 [М – Н]–. Аналіз розраховано для C₅H₈O₄S: С, 36,58; Н, 4,91; О, 38,98; S, 19,53. Знайдено: С, 36,64; Н, 4,69; О, 38,62; S, 19,74.

Загальна процедура синтезу 5,5-спірозаміщених 1,2- оксатіолан-4-он 2,2-діоксидів (1b-e). Розчин мезильованого гідрокси естеру **3b-e** (25 ммоль) у ТГФ (25

мл) додавали по краплях до крижаного розчину *t*-BuOK (3,37 г, 30 ммоль) у ТГФ (60 мл) при перемішуванні, підтримуючи температуру 0-5 °С. Після завершення додавання охолоджувальну баню прибирали, а реакційну суміш залишали перемішуватися на ніч. Утворений осад фільтрували та повторно диспергували у CH₂Cl₂ (50 мл), а потім по краплях додавали розчин CF₃CO₂H (3,65 г, 2,45 мл, 32 ммоль) у CH₂Cl₂ (25 мл). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин та фільтрували. Прозорий фільтрат випарювали за зниженого тиску, отримуючи сполуку **3b-e**. За необхідності продукт можна перекристалізувати з мінімальної кількості *i*-PrOH.

4-Окса-5-тіаспіро[2.4]гептан-7-он 5,5-діоксид (1b) був отриманий з **3b** (4,86 г). Вихід 1,38 г (8,5 ммоль, 34%); біла тверда речовина; т.пл. 102–103 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ = 4,03 (с, 2H), 1,77–1,61 (м, 4H) м.ч. ¹³C{¹H} ЯМР (126 МГц, CDCl₃): δ = 198,1, 74,5, 54,2, 17,2 м.ч. ІЧ (KBr): ν = 3015, 2949, 1761, 1378, 1204, 1165, 1095, 823 см⁻¹. МС (ХІ): m/z = 161 [M – H] –. Аналіз розраховано для C₅H₆O₄S: С 37,03; Н 3,73; О 39,46; S 19,77. Знайдено: С 37,25; Н 3,76; О 39,22; S 19,88.

5-Окса-6-тіаспіро[3.4]октан-8-он 6,6-діоксид (1c) був отриманий з **3c** (5,21 г). Вихід 2,16 г (12,3 ммоль, 49%); біла тверда речовина; т. пл. 97–98 °С. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ = 3,88 (с, 2H), 2,71–2,57 (м, 4H), 2,10–1,92 (м, 2H) м.ч. ¹³C{¹H} ЯМР (126 МГц, CDCl₃): δ = 200,0, 92,9, 52,5, 33,1, 13,5 м.ч. ІЧ (KBr): ν = 3015, 1770, 1369, 1224, 1165, 1047, 838 см⁻¹. МС (ХІ): m/z = 175 [M – H] –. Аналіз розраховано для C₆H₈O₄S: С, 40,90; Н, 4,58; О, 36,32; S, 18,20. Знайдено: С, 40,99; Н, 4,31; О, 36,48; S, 18,56.

1-Окса-2-тіаспіро[4.4]нонан-4-он 2,2-діоксид (1d) був отриманий з **3d** (5,56 г). Вихід 3,09 г (16,3 ммоль, 65%); біла тверда речовина; т. пл. 72–73 °С. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ = 3,93 (с, 2H), 2,32–2,24 (м, 2H), 2,20–2,12 (м, 2H), 1,97–1,79 (м, 4H) м.ч. ¹³C{¹H} ЯМР (126 МГц, CDCl₃): δ = 202,0, 104,8, 53,1, 38,3, 25,3 м.ч. ІЧ (KBr): ν = 2949, 1761, 1369, 1224, 1163, 965, 832 см⁻¹. МС (ХІ): m/z = 189 [M – H] –. Аналіз розраховано для C₇H₁₀O₄S: С, 44,20; Н, 5,30; О, 33,64; S, 16,85. Знайдено: С, 44,16; Н, 5,37; О, 33,44; S, 16,69.

1-Окса-2-тіаспіро[4.5]декан-4-он 2,2-діоксид (1e) був отриманий з **3e** (5,91 г). Вихід 3,98 г (19,5 ммоль, 78%); біла тверда речовина; т.пл. 88–89°C (літ. [36] т.пл. 82–83°C, з водного розчину *i*-PrOH). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ = 3,94 (с, 2H), 2,09 (д, J = 12,4 Гц, 2H), 1,83–1,62 (м, 7H), 1,35 (кд, J = 12,4, 4,4 Гц, 1H) м.ч. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ = 200,6, 98,5, 52,4, 32,3, 24,3, 21,0 м.ч. ІЧ (KBr): ν = 2949, 1761, 1360, 1220, 1165, 1027, 919, 840 cm^{-1} . МС (ХІ): m/z = 203 $[\text{M}-\text{H}]^-$. Аналіз розраховано для $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_4\text{S}$: С, 47,05; Н, 5,92; О, 31,33; S, 15,70. Знайдено: С, 46,73; Н, 5,57; О, 31,58; S, 15,89.

4-Гідрокси-5,5-диметил 5H-1,2-оксатіол-2,2-діоксид (7a). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 12,68 (с, 1H), 6,01 (с, 1H), 1,53 (с, 6H) м.ч. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 169,2, 92,2, 87,8, 23,6 м.ч.

7-Гідрокси-4-окса-5-тіаспіро[2.4]гепт-6-ен-5,5-діоксид (7b). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 12,87 (с, 1H), 6,22 (с, 1H), 1,51–1,40 (м, 2H), 1,35–1,16 (м, 2H) м.ч. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 165,8, 93,4, 91,0, 10,2 м.ч.

8-Гідрокси-5-окса-6-тіаспіро[3.4]окт-7-ен 6,6-діоксид (7c). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 12,86 (с, 1H), 6,03 (с, 1H), 2,54 (т, J = 8,3 Гц, 4H), 2,01–1,70 (м, 2H) м.ч. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 167,0, 91,9, 86,7, 32,6, 12,7 м.ч.

4-Гідрокси-1-окса-2-тіаспіро[4.4]нон-3-ен-2,2-діоксид (7d). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 12,70 (с, 1H), 6,07 (с, 1H), 2,21–2,02 (м, 3H), 2,00–1,84 (м, 1H), 1,83–1,63 (м, 4H) м.ч. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 167,0, 97,0, 93,6, 36,3, 24,5 м.ч.

4-Гідрокси-1-окса-2-тіаспіро[4.5]дец-3-ен 2,2-діоксид (7e). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 12,66 (с, 1H), 5,98 (с, 1H), 1,98–1,62 (м, 7H), 1,48 (кв, J = 13,5 Гц, 2H), 1,36–1,17 (м, 1H) м.ч. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 169,1, 92,2, 89,5, 31,6, 23,6, 21,0 м.ч.

Загальна процедура синтезу 2-ціаноалкілметансульфонатів (5a,b). MeSO_2Cl (12,6 г, 8,51 мл, 110 ммоль, 1,1 екв.) додавали по краплях до перемішуваного крижаного розчину ціаногідрину **4a,b** (100 ммоль, 1 екв.) та Et_3N (12,1 г, 16,6 мл, 120 ммоль, 1,2 екв.) у CH_2Cl_2 (200 мл), підтримуючи температуру 0–5 °C. Після завершення реакції охолоджувальну баню прибирали, а реакційну

суміш залишали перемішуватися протягом ночі. Потім її випарювали при зниженому тиску, розбавляли EtOAc (100 мл) та промивали водою (3 × 25 мл). Органічний шар сушили (Na₂SO₄) та випарювали при зниженому тиску, отримуючи зазначену сполуку.

2-Ціанопропан-2-ілметансульфонат (5a) був отриманий з **2a** (8,51 г). Вихід 12,2 г (75 ммоль, 75%); безбарвна олія. Аналітичні та спектральні дані були ідентичними тим, що були описані раніше.

1-Ціаноциклопропілметансульфонат (5b) було отримано з **2b** (8,31 г). Вихід 12,3 г (76 ммоль, 76%); безбарвна олія. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ = 3,16 (с, 3H), 1,66 (дд, J = 5,7, 3,8 Гц, 2H), 1,51 (дд, J = 5,7, 3,8 Гц, 2H) м.ч. ¹³C{¹H} ЯМР (126 МГц, CDCl₃): δ = 117,3, 48,0, 39,3, 15,3 м.ч. МС (ХІ): m/z = 162 [M + H]⁺. Аналіз розраховано для C₅H₇NO₃S: С, 37,26; Н, 4,38; N, 8,69; S, 19,89. Знайдено: С, 37,46; Н, 4,33; N, 8,62; S, 19,77.

4-Аміно-5,5-диметил-5Н-1,2-оксатіол 2,2-діоксид (6a). Розчин мезильованого ціаногідрину **5a** (11,4 г, 70 ммоль, 1 екв.) у ДМФ (30 мл) додавали по краплях до перемішуваного розчину t-BuOK (15,7 г, 140 ммоль, 2 екв.) у ДМФ (70 мл) при кімнатній температурі, і отриману реакційну суміш нагрівали при 60 °С протягом 1 години. Потім її випарювали при зниженому тиску, розтирали з водою (25 мл) та фільтрували, отримуючи сполуку **6a**. Вихід 8,23 г (50,4 ммоль, 72%); біла тверда речовина. Аналітичні та спектральні дані були ідентичними тим, що були описані раніше.

5,5-Диметил-1,2-оксатіолан-4-он 2,2-діоксид (1a). β-Енаміно-γ-сультон **6a** (3,92 г, 24 ммоль, 1 екв) диспергували в CH₂Cl₂ (60 мл), а потім додали розчин води (522 мг, 522 мкл, 29 ммоль, 1,2 екв.) у ТФА (8,21 г, 5,51 мл, 72 ммоль, 3 екв.) однією порцією. Реакційна суміш гомогенізувалася та одразу ж ставала каламутною. Потім її залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 40 хвилин та фільтрували. Фільтрат промивали водою (1 × 10 мл), сушили (Na₂SO₄) та випарювали при зниженому тиску, отримуючи зазначену в заголовку сполуку. Вихід 3,61 г (22 ммоль, 92%); біла тверда речовина. Аналітичні та спектральні дані були ідентичними тим, що були описані раніше.

Загальна процедура синтезу β -кетог- γ -сультонів **1a,b** за допомогою конденсація сульфа-Дікмана була описана раніше. Спектральні дані для **1a**: ^1H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6): $\delta = 4,30$ (с, 2H), 1,72 (с, 6H) м.ч. Спектральні дані для **1b**: ^1H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6): $\delta = 4,34$ (с, 2H), 1,91–1,75 (м, 2H), 1,75–1,55 (м, 2H) м.ч.

Дейтерування кетосултонів **1a,b за допомогою D_2O** (ЯМР-експеримент). β -Кетог- γ -сультон **1a** (16,4 мг, 100 мкмоль, 1 екв.) та **1b** (16,2 мг, 100 мкмоль, 1 екв.) завантажували в ЯМР-пробірки та розчиняли в ацетоні- d_6 (0,5 мл). Після запису контрольного спектру додавали D_2O (4 мг, 3,6 мкл, 200 мкмоль, 2 екв.), а потім струшували запаяну пробірку. Хід реакції контролювали за допомогою ^1H ЯМР-спектру. **1a** та **1b** досягли приблизно 70% конверсії протягом 1 години та 24 годин відповідно.

Загальна процедура синтезу 5,5-дизаміщених-4-(феніламіно)-5H-1,2-оксатіол-2,2-діоксидів (8a,b**)**. β -Кетог- γ -сультон **1a,b** (1,5 ммоль, 1 екв.) додали до розчину PhNH_2 (280 мг, 275 мкл, 3 ммоль, 2 екв.) у PhH (8 мл) та отриману суміш кип'ятили зі зворотним холодильником за допомогою апарату Діна-Старка протягом 6 годин. Після закінчення заданого часу реакційну суміш випарювали у вакуумі, а твердий залишок перекристалізували з $i\text{-PrOH}$, отримуючи зазначені сполуки.

5,5-Диметил-4-(феніламіно)-5H-1,2-оксатіол-2,2-діоксид (8a**)** був отриманий з **1a** (246 мг). Вихід 197 мг (0,83 ммоль, 55%); бежева тверда речовина. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 8,75$ (с, 1H), 7,39 (т, $J = 7,7$ Гц, 2H), 7,24 (д, $J = 7,7$ Гц, 2H), 7,13 (т, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,22 (с, 1H), 1,69 (с, 6H) м.ч. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 155,2, 139,9, 129,3, 124,0, 120,5, 87,7, 87,4, 25,8$ м.ч. МС (XI): $m/z = 240$ $[\text{M} + \text{H}]^+$. Аналіз розраховано для $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$: C, 55,21; H, 5,48; N, 5,85; S, 13,40. Знайдено: C, 55,35; H, 5,33; N, 5,97; S, 13,28.

7-(феніламіно)-4-окса-5-тіаспіро[2,4]гепт-6-ен-5,5-діоксид (8b**)** було отримано з **1b** (243 мг). Вихід 142 мг (0,6 ммоль, 40%); бежева тверда речовина. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 8,12$ (с, 1H), 7,39 (т, $J = 7,7$ Гц, 2H), 7,25 (д, $J = 7,7$ Гц, 2H), 7,14 (т, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,29 (с, 1H), 1,58 (т, $J = 2,6$ Гц, 2H), 1,56 (т, $J = 2,6$ Гц, 2H) м.ч. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 152,4, 139,5, 129,3, 124,3, 121,2, 89,2, 67,1, 11,4$ м.ч. МС (XI): $m/z = 238$ $[\text{M} + \text{H}]^+$. Аналіз розраховано для

$C_{11}H_{11}NO_3S$: C, 55,68; H, 4,67; N, 5,90; S, 13,51. Знайдено: C, 55,80; H, 4,78; N, 5,98; S, 13,37.

Загальна процедура синтезу 5,5-дизаміщеного-4-гідрокси-N-феніл-5Н-1,2-оксатіол-3-карбоксаміду 2,2-діоксиду (9a,b). Розчин DBU (228 мг, 224 мкл, 1,5 ммоль, 1 екв.) у ДМФ (1,5 мл) додали до перемішаного розчину β -кетогамма-сультону **1a,b** (1,5 ммоль, 1 екв.) та PhNCO (179 мг, 164 мкл, 1,5 ммоль, 1 екв.) у ДМФ (3 мл) та отриману суміш залишили взаємодіяти при кімнатній температурі на 16 годин. Потім додали 3 М водний розчин HCl (12 мл, 36 ммоль, 24 екв.), утворений осад відфільтрували та перекристалізували з *t*-BuOMe-EtOAc (2:1) з отриманням зазначених у заголовку сполук.

4-Гідрокси-5,5-диметил-N-феніл-5Н-1,2-оксатіол-3-карбоксамід 2,2-діоксид (9a) був отриманий з **1a** (246 мг). Вихід 183 мг (0,65 ммоль, 43%); біла тверда речовина. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ = 10,48 (с, 1H), 7,51 (д, J = 7,5 Гц, 2H), 7,25 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 6,94 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 1,39 (с, 6H) м.ч. $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6): δ = 182,9, 160,8, 139,8, 128,8, 121,8, 118,4, 93,3, 87,6, 24,9 м.ч. МС (ХІ): m/z = 284 $[M + H]^+$. Аналіз розраховано для $C_{12}H_{13}NO_5S$: C, 50,88; H, 4,63; N, 4,94; S, 11,32. Знайдено: C, 50,81; H, 4,68; N, 5,02; S, 11,46.

7-Гідрокси-N-феніл-4-окса-5-тіаспіро[2.4]гепт-6-ен-6-карбоксамід 5,5-діоксид (9b) був отриманий з **1b** (243 мг). Вихід 245 мг (0,87 ммоль, 58%); біла тверда речовина. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ = 10,38 (с, 1H), 7,51 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 7,26 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 6,95 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 1,21 (кв, J = 5,2 Гц, 2H), 1,14 (кв, J = 5,2 Гц, 2H) м.ч. $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6): δ = 179,1, 160,2, 139,8, 128,8, 121,9, 118,5, 96,0, 68,2, 10,4 м.ч. МС (ХІ): m/z = 282 $[M + H]^+$. Аналіз розраховано для $C_{12}H_{11}NO_5S$: C, 51,24; H, 3,94; N, 4,98; S, 11,40. Знайдено: C, 51,18; H, 3,89; N, 5,05; S, 11,47.

Загальна процедура синтезу 5,5-дизаміщених-(Z)-3-((диметиламіно)метилен)-1,2-оксатіолан-4-он 2,2-діоксидів (10a,b). ДМФА-ДМА (720 мг, 800 мкл, 3 ммоль, 1 екв.) додали до розчину β -кетогамма-сультону **1a,b** (3 ммоль, 1 екв.) у MeOH (8 мл) та отриману суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Після закінчення заданого часу реакційну суміш

випарювали у вакуумі, а твердий залишок перекристалізували з *i*-PrOH, отримуючи зазначені сполуки.

(Z)-3-((диметиламіно)метилен)-5,5-диметил-1,2-оксатіолан-4-он 2,2-діоксид (10a) отримали з **1a** (492 мг). Вихід 513 мг (2,34 ммоль, 78%); Біла тверда речовина. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): $\delta = 7,49$ (с, 1H), 3,54 (с, 3H), 3,39 (с, 3H), 1,60 (с, 6H) м.ч. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3): $\delta = 191,4, 152,6, 97,8, 93,9, 48,6, 41,5, 24,7$ м.ч. МС (XI): $m/z = 220$ $[\text{M} + \text{H}]^+$. Аналіз розраховано для $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}$: С, 43,82; Н, 5,98; N, 6,39; S, 14,62. Знайдено: С, 44,01; Н, 5,07; N, 6,30; S, 14,47.

(Z)-6-((Диметиламіно)метилен)-4-окса-5-тіаспіро[2.4]гептан-7-он 5,5-діоксид (10b) був отриманий з **1b** (486 мг). Вихід 463 мг (2,13 ммоль, 71%); біла тверда речовина. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): $\delta = 7,54$ (с, 1H), 3,52 (с, 3H), 3,39 (с, 3H), 1,48 (кд, $J = 3,1, 1,5$ Гц, 4H) м.ч. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 186,2, 151,9, 98,3, 72,0, 47,8, 41,1, 12,6$ м.ч. МС (XI): $m/z = 218$ $[\text{M} + \text{H}]^+$. Аналіз розраховано для $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_4\text{S}$: С, 44,23; Н, 5,10; N, 6,45; S, 14,76. Знайдено: С, 44,39; Н, 5,21; N, 6,68; S, 14,61.

Загальна процедура синтезу 5,5-дизаміщеного-3,3-дибром-1,2-оксатіолан-4-он 2,2-діоксиду (11a,b). NBS (548 мг, 3,08 ммоль, 2,05 екв.) додали до дисперсії β -кетогамма-сультону **1a,b** (1,5 ммоль, 1 екв.) у CCl_4 (10 мл) та отриману суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Після закінчення запланованого часу реакційну суміш випарювали у вакуумі, твердий залишок розтирали з водою (5 мл) та фільтрували, отримуючи зазначені в заголовку сполуки.

3,3-Дибром-5,5-диметил-1,2-оксатіолан-4-он 2,2-діоксид (11a) був отриманий з **1a** (246 мг). Вихід 362 мг (1,13 ммоль, 75%); біла тверда речовина. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): $\delta = 1,85$ (с, 6H) м.ч. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3): $\delta = 193,8, 94,7, 52,8, 26,7$ м.ч. МС (XI): $m/z = 241/243$ $[\text{M} - \text{Br}]^+$. Аналіз розраховано для $\text{C}_5\text{H}_6\text{Br}_2\text{O}_4\text{S}$: С, 18,65; Н, 1,88; S, 9,96. Знайдено: С, 18,86; Н, 2,05; S, 9,72.

6,6-Дибром-4-окса-5-тіаспіро[2.4]гептан-7-он 5,5-діоксид (11b) був отриманий з **1b** (243 мг). Вихід 394 мг (1,23 ммоль, 82%); біла тверда речовина. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 2,06$ (с, 2H), 1,87 (с, 2H) м.ч. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 192,5, 72,5, 53,5, 18,5$ м.ч. МС (XI): $m/z = 239/241$ $[\text{M} - \text{Br}]^+$. Аналіз

розраховано для $C_5H_4Br_2O_4S$: С, 18,77; Н, 1,26; S, 10,02. Знайдено: С, 18,92; Н, 1,14; S, 10,17.

Загальна процедура синтезу 5,5-дизаміщених-(Е)-3-(2-(п-толіл)гідразиніліден)-1,2-оксатіолан-4-он 2,2-діоксидів (12a, b). Розчин $NaNO_2$ (73 мг, 1,05 ммоль, 1,05 екв.) у воді (3 мл) додавали по краплях до холодного (0 °С) перемішуваного розчину *n*-толуїдину (113 мг, 1,05 ммоль, 1,05 екв.) у 95% водному розчині НОАс та отриману суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хвилин. Після закінчення заданого часу отриманий розчин 4-метилбензолдіазонію ацетату додавали по краплях до перемішуваного розчину β-кетогамма-сультону **1a,b** (1 ммоль, 1 екв.) у 95% водному розчині НОАс (5 мл). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, потім поступово нагрівали до 50 °С і перемішували при цій температурі протягом 3 годин. Після охолодження утворений осад фільтрували та промивали водою (3 × 3 мл), отримуючи зазначені сполуки.

(Е)-5,5-Диметил-3-(2-(п-толіл)гідразиніліден)-1,2-оксатіолан-4-он 2,2-діоксид (12a) отримали з **1a** (164 мг). Вихід 226 мг (0,8 ммоль, 80%); помаранчеві кристали. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ = 7,56 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,29 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 2,33 (с, 3H), 1,62 (с, 6H) м.ч. $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (101 МГц, $DMCO-d_6$): δ = 185,7, 139,2, 137,2, 130,1, 117,6, 91,7, 23,9, 20,6 м.ч. МС (ХІ): m/z = 283 $[M + H]^+$. Аналіз розраховано для $C_{12}H_{14}N_2O_4S$: С, 51,05; Н, 5,00; N, 9,92; S, 11,36. Знайдено: С, 51,28; Н, 5,15; N, 9,77; S, 11,57.

(Е)-6-(2-(п-толіл)гідразиніліден)-4-окса-5-тіаспіро[2.4]гептан-7-он 5,5-діоксид (12b) був отриманий з **1b** (162 мг). Вихід 205 мг (0,73 ммоль, 73%); помаранчеві кристали. 1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$): δ = 7,54 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,28 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 2,32 (с, 3H), 1,70 (кв, J = 5,7 Гц, 2H), 1,53 (кв, J = 5,7 Гц, 2H) м.ч. $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (126 МГц, $DMCO-d_6$): δ = 183,0, 139,3, 136,9, 130,0, 117,4, 71,7, 20,6, 14,7 м.ч. МС (ХІ): m/z = 281 $[M + H]^+$. Аналіз розраховано для $C_{12}H_{12}N_2O_4S$: С, 51,42; Н, 4,32; N, 9,99; S, 11,44. Знайдено: С, 51,61; Н, 4,16; N, 9,70; S, 11,37.

(Е)-5,5-Диметил-3-(2-(п-толіл)гідразиніліден)-1,2-оксатіолан-4-он 2,2-діоксид (12a) був отриманий з **1a** (164 мг). Вихід 226 мг (0,8 ммоль, 80%); помаранчеві кристали. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ = 7,56 (д, J = 8,0 Гц, 2H),

7,29 (д, $J = 8,0$ Гц, 2H), 2,33 (с, 3H), 1,62 (с, 6H) м.ч. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 185,7, 139,2, 137,2, 130,1, 117,6, 91,7, 23,9, 20,6$ м.ч. МС (XI): $m/z = 283$ $[\text{M} + \text{H}]^+$. Аналіз розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: С, 51,05; Н, 5,00; N, 9,92; S, 11,36. Знайдено: С, 51,28; Н, 5,15; N, 9,77; S, 11,57.

(Е)-6-(2-(п-толіл)гідразиніліден)-4-окса-5-тіаспіро[2.4]гептан-7-он 5,5-діоксид (12b) був отриманий з **1b** (162 мг). Вихід 205 мг (0,73 ммоль, 73%); помаранчеві кристали. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 7,54$ (д, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,28 (д, $J = 8,0$ Гц, 2H), 2,32 (с, 3H), 1,70 (кв, $J = 5,7$ Гц, 2H), 1,53 (кв, $J = 5,7$ Гц, 2H) м.ч. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 183,0, 139,3, 136,9, 130,0, 117,4, 71,7, 20,6, 14,7$ м.ч. МС (XI): $m/z = 281$ $[\text{M} + \text{H}]^+$. Аналіз розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: С, 51,42; Н, 4,32; N, 9,99; S, 11,44. Знайдено: С, 51,61; Н, 4,16; N, 9,70; S, 11,37.

Загальна процедура реакції Вільсмейєра-Хаака з β -кетогамма-сульфонами 1a,b. Розчин ДМФ (440 мг, 465 мкл, 6 ммоль, 6 екв.) у CH_2Cl_2 (3 мл) додавали по краплях до охолодженого (0°C) розчину POCl_3 (920 мг, 560 мкл, 6 ммоль, 6 екв.) у CH_2Cl_2 (4 мл) при перемішуванні, підтримуючи температуру нижче 5°C . Після завершення додавання крижану баню прибирали, і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Потім її знову охолоджували на крижаній бані, після чого по краплях додавали розчин β -кетогамма-сульфону **1a,b** (1 ммоль, 1 екв.) у CH_2Cl_2 (4 мл). Крижану баню залишали вигріватись, і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Потім суміш вилили в суміш з льодом та водою (25 мл) та перемішували протягом 1 години. Органічний шар відокремили, а водний шар екстрагували CH_2Cl_2 (3×5 мл). Об'єднаний органічний шар висушили (Na_2SO_4) та випарили у вакуумі, отримавши сирий продукт, який обробили наступним чином.

4-Хлор-5,5-диметил-5Н-1,2-оксатіол-3-карбальдегід 2,2-діоксид (13a) отримали з **1a** (164 мг). Сирий продукт перекристалізували з EtOAc-гексану. Вихід 143 мг (0,68 ммоль, 68%); жовтуваті кристали. Аналітичні та спектральні дані були ідентичними тим, що були описані раніше.

(Z)-4-Хлор-5-(2-хлоретил)-3-((диметиламіно)метилден)-3Н-1,2-оксатіол-2,2-діоксид (14) був отриманий з **1b** (162 мг) і не очищений через низьку

стабільність. Вихід неочищеного продукту 147 мг (приблизно 54%). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ = 6,60 (с, 1H), 3,65 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 3,23 (с, 6H), 2,91 (т, J = 5,6 Гц, 2H) м.ч. МС (XI): m/z = 272/274 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Загальна процедура Pd-каталізованого гідрування β -кетог-сультонів 1a,b. Pd/C (5 мас.%, 50 мг, 2,3 мол.%) додали до розчину β -кетог-сультону **1a,b** (1,5 ммоль, 1 екв.) у MeOH (15 мл). Отриману суміш загерметизували септою, вакуумували, щоб уникнути потрапляння повітря, та гідрували під тиском 1 бар та кімнатній температурі протягом 7 днів. Потім її фільтрували та випарювали у вакуумі, отримуючи продукти відновлення **15a** та **15b**.

3-Метил-2-оксобутан-1-сультонову кислоту (15a) отримали з **1a** (246 мг). Вихід 126 мг (1,14 ммоль, 76%); безбарвна олія. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 3,63 (с, 2H), 3,20 (гепт, J = 6,8 Гц, 1H), 0,96 (д, J = 6,8 Гц, 6H) м.ч. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 206,9, 63,1, 38,2, 18,1 м.ч. МС (XI): m/z = 165 $[\text{M} - \text{H}]^-$. МС (XI): m/z = 165 $[\text{M} - \text{H}]^-$. Аналіз розраховано для $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_4\text{S}$: C, 36,14; H, 6,07; S, 19,29. Знайдено: C, 36,02; H, 6,25; S, 19,14.

Суміш 3-метил-2-оксобутан-1-сультенової кислоти (15a) та 2-оксопентан-1-сультенової кислоти (15b) (1:7,5) була отримана з **1b** (243 мг). Вихід 118 мг (71%); безбарвна олія. Спектральні дані для **15b**: ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 3,54 (с, 2H), 2,65 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 1,44 (г, J = 7,4 Гц, 2H), 0,83 (т, J = 7,4 Гц, 3H) м.ч. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 203,3, 65,0, 43,3, 16,4, 13,6 м.ч. МС (XI): m/z = 165 $[\text{M} - \text{H}]^-$. Аналіз розраховано для $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_4\text{S}$: C, 36,14; H, 6,07; S, 19,29. Знайдено: C, 35,89; H, 6,27; S, 19,12.

Загальна процедура реакції β -кетог-сультонів 1a,b з трифенілкарбметоксиметиленфосфораном. Суміш $\text{Ph}_3\text{P}-\text{CHCO}_2\text{Me}$ (770 мг, 2,3 ммоль, 1,15 екв.), β -кетог-сультону **1a** (328 мг, 2 ммоль, 1 екв.) або **1b** (324 мг, 2 ммоль, 1 екв.) та PhCO_2H (12 мг, 0,1 ммоль, 5 мол. %) у PhMe (10 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 6 годин та обробляли наступним чином. Суміш після реакції з кетосультонем **1a** охолоджували до кімнатної температури та фільтрували, отримуючи неочищений фосфонійбетаїн $18 \cdot \frac{1}{2}\text{PhMe}$. Фільтрат випарювали у вакуумі, а залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі

(*t*-BuOMe-гексан, 1:1), отримуючи суміш естерів **16a** та **17a** (1,3:1). Суміш після реакції з кетосульфоном **1b** випарювали у вакуумі, а залишок піддавали хроматографії на колонці з силікагелем (*t*-BuOMe-гексан, 1:1), що дало суміш естерів **16b** та **17b** (4,5:1).

5,5-Диметил-3-(2-(трифенілфосфоніо)ацетил)-5H-1,2-оксатіол-4-олят 2,2-діоксид толуольний гемісольват ($18 \cdot \frac{1}{2} \text{PhMe}$). Неочищений продукт перекристалізували з PhMe–*i*-PrOH. Вихід 205 мг (0,4 ммоль, 20%); біла тверда речовина. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ = 7,77 (т, J = 7,5 Гц, 3H), 7,74–7,68 (м, 4H та 1H, $\frac{1}{2}$ PhCH₃), 7,67–7,60 (м, 4H та 1,5H, $\frac{1}{2}$ PhCH₃), 4,89 (д, J = 14,5 Гц, 2H), 1,67 (с, 1,5H, $\frac{1}{2}$ PhCH₃), 1,35 (с, 6H) м.ч. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ = 191,1 (д, J = 10,1 Гц), 176,0, 138,0 (PhMe), 136,5 (д, J = 10,0 Гц), 135,0, 134,2 (д, J = 10,5 Гц), 130,2 (д, J = 12,4 Гц), 129,6 (PhMe), 128,3 (PhMe), 125,7 (PhMe), 118,6 (д, J = 86,9 Гц), 89,9, 33,2 (д, J = 50,9 Гц), 24,8, 21,8 (PhMe) м.ч. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (162 МГц, CDCl_3): δ = 23,2 м.ч. МС (XI): m/z = 467 [M + H]⁺.

Суміш метил (Z)-2-(5,5-диметил-2,2-діоксидо-1,2-оксатіолан-4-іліден)ацетату (16a) та метил 2-(5,5-диметил-2,2-діоксидо-5H-1,2-оксатіол-4-іл)ацетату (17a) (1,3:1). Вихід 257 мг (59%); жовтуватий аморфний порошок. Спектральні дані для **16a** (основний ізомер): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ = 5,99 (т, J = 2,6 Гц, 1H), 4,56 (д, J = 2,6 Гц, 2H), 3,79 (с, 3H), 1,72 (с, 6H) м.ч. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ = 165,3, 154,5, 116,7, 90,8, 52,1, 50,2, 28,6 м.ч. МС (XI): m/z = 221 [M + H]⁺. Спектральні дані для **17a** (мінорний ізомер): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ = 6,82 (т, J = 1,6 Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,27 (д, J = 1,6 Гц, 2H), 1,61 (с, 6H) м.ч. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ = 167,7, 151,1, 121,4, 91,5, 52,9, 32,0, 25,7 м.ч. МС (XI): m/z = 221 [M + H]⁺. Аналіз розраховано для C₈H₁₂O₅S: C, 43,63; H, 5,49; S, 14,56. Знайдено: C, 43,49; H, 5,38; S, 14,74.

Суміш метил (Z)-2-(5,5-діоксидо-4-окса-5-тіаспіро[2.4]гептан-7-іліден)ацетату (16b) та метил 2-(5,5-діоксидо-4-окса-5-тіаспіро[2.4]гепт-6-ен-7-іл)ацетату (17b) (4,5:1). Вихід 305 мг (70%); жовтуватий аморфний порошок. Спектральні дані для **16b** (основний ізомер): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ = 5.50 (т, J = 2.4 Гц, 1H), 4.59 (дд, J = 2.4, 1.3 Гц, 2H), 3.73 (с, 4H), 1.76–1.68 (м, 2H), 1.28–1.20

(м, 2H) м.ч. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3): $\delta = 165,2, 152,1, 110,6, 69,0, 52,0, 17,5, 11,5$ м.ч. МС (XI): $m/z = 219$ $[\text{M} + \text{H}]^+$. Спектральні дані для **17b** (мінорний ізомер): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): $\delta = 6,88$ (с, 1H), 3,75 (с, 3H), 2,96 (с, 2H), 1,65–1,59 (м, 2H), 1,28–1,20 (м, 2H) м.ч. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3): $\delta = 167,5, 147,7, 121,4, 71,0, 52,9, 30,9, 11,5$ м.ч. МС (XI): $m/z = 219$ $[\text{M} + \text{H}]^+$. Аналіз розраховано для $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_5\text{S}$: С, 44,03; Н, 4,62; S, 14,69. Знайдено: С, 43,86; Н, 4,70; S, 14,78.

Загальна процедура синтезу 3-((бензиламіно)метилен)-5,5-дизаміщених-1,2-оксатіолан-4-он-2,2-діоксидів (20a,b). Бензиламін (**19a**) (113 мг, 115 мкл, 1,05 ммоль, 1,05 екв.) додали до розчину енамінокетонів **10a,b** (1 ммоль, 1 екв.) у MeOH (20 мл) та отриману суміш перемішували при 50 °С. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ (зазвичай це займало 3 год). Після закінчення вихідних сполук реакційну суміш випарювали при зниженому тиску, розтирали з холодною водою (20 мл), підкислювали 1 М HCl до pH 6 та фільтрували. Отриманий таким чином сирий продукт перекристалізували з EtOH, отримуючи чисті сполуки, зазначені в заголовку **20a,b**, у вигляді нероздільної суміші *E*- та *Z*-ізомерів.

3-((Бензиламіно)метилен)-5,5-диметил-1,2-оксатіолан-4-он 2,2-діоксид (20a) був отриманий з **10a** (219 мг) та виділений у вигляді суміші *E*- та *Z*-ізомерів (2,3:1). Вихід 169 мг (0,6 ммоль, 60%); біла тверда речовина. Спектральні дані для основного *E*-ізомеру: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 10,41$ (д, $J = 14,4$ Гц, 1H), 8,41 (д, $J = 14,4$ Гц, 1H), 7,46–7,27 (м, 5H), 4,65 (с, 2H), 1,47 (с, 6H) м.ч. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 189,8, 153,7, 136,9, 128,8, 128,0, 97,8, 91,5, 53,0, 24,1$ м.ч. Спектральні дані для мінорного *Z*-ізомеру: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 10,22$ (д, $J = 15,7$ Гц, 1H), 8,09 (д, $J = 15,7$ Гц, 1H), 7,46–7,27 (м, 5H), 4,66 (с, 2H), 1,47 (с, 6H) м.ч. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 188,6, 151,6, 137,0, 128,7, 128,1, 96,5, 92,9, 53,3, 24,1$ м.ч. МС (XI): $m/z = 282$ $[\text{M} + \text{H}]^+$. Аналіз розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}$: С, 55,50; Н, 5,37; N, 4,98; S, 11,40. Знайдено: С, 55,66; Н, 5,49; N, 4,87; S, 11,48.

6-((Бензиламіно)метилен)-4-окса-5-тіаспіро[2.4]гептан-7-он 5,5-діоксид (20b) був отриманий з **10b** (217 мг) та виділений у вигляді суміші *E*- та *Z*-ізомерів (2,3:1). Вихід 201 мг (0,72 ммоль, 72%); біла тверда речовина. Спектральні дані для

основного *E*-ізомеру: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 10,36$ (д, $J = 14,5$ Гц, 1H), 8,41 (д, $J = 14,5$ Гц, 1H), 7,48–7,23 (м, 5H), 4,66 (с, 2H), 1,55–1,41 (м, 2H), 1,38–1,23 (м, 2H) м.ч. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 186,4, 152,4, 137,1, 128,8, 128,0, 100,2, 71,3, 53,1, 12,6$ м.ч. Спектральні дані для мінорного *Z*-ізомеру: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 10,26$ (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,48–7,23 (м, 5H), 4,66 (с, 2H), 1,55–1,41 (м, 2H), 1,38–1,23 (м, 2H) м.ч. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 185,4, 150,6, 137,1, 128,8, 127,9, 98,9, 72,4, 53,3, 12,6$ м.ч. МС (XI): $m/z = 280$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$. Аналіз розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}$: C, 55,90; H, 4,69; N, 5,01; S, 11,48. Знайдено: C, 56,05; H, 4,59; N, 5,13; S, 11,62.

Загальна процедура синтезу 4-(((5,5-дизаміщених-2,2-діоксидо-4-оксо-1,2-оксатіолан-3-іліден)метил)аміно)метил)бензолсульфонілфлуоридів (20c,d). 4-(амінометил)бензолсульфонілфлуориду гідрохлорид (**19b**) (226 мг, 1,0 ммоль, 1 екв.) додали до розчину енамінокетонів **10a,b** (1,0 ммоль, 1 екв.) у MeOH (20 мл) та ДПЕА (175 мкл, 130 мг, 1,0 ммоль, 1 екв.). Отриману суміш перемішували при 50 °C протягом 3 годин. Після використання вихідних сполук реакційну суміш випарювали при зниженому тиску, розтирали з холодною водою (20 мл), підкислювали 1 М HCl до pH 6 та фільтрували. Отриманий таким чином сирий продукт перекристалізували з *i*-PrOH, отримавши чисті сполуки, зазначені в заголовку **20c,d**, у вигляді нероздільної суміші *E*- та *Z*-ізомерів.

4-(((5,5-Диметил-2,2-діоксидо-4-оксо-1,2-оксатіоланіліден)метил)аміно)метил)бензолсульфонілфлуорид (20c) отримали з **10a** (219 мг) та виділили у вигляді суміші *E*- та *Z*-ізомерів (3:1). Вихід 207 мг (0,57 ммоль, 57%); біла тверда речовина. Спектральні дані для основного *E*-ізомеру: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 10,44$ (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,17 (д, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,73 (д, $J = 8,1$ Гц, 2H), 4,79 (с, 2H), 1,47 (с, 6H) м.ч. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 190,0, 154,2, 146,4, 130,8$ (д, $J = 23,5$ Гц), 129,7 (д, $J = 10,8$ Гц), 128,9, 98,3, 91,7, 52,6, 24,1 м.ч. $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = -198,8$ м.ч. Спектральні дані для мінорного *Z*-ізомеру: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 10,20$ (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,77 (д, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,59 (д, $J = 8,1$ Гц, 2H), 4,74 (с, 2H), 1,47 (с, 6H) м.ч. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 188,8, 152,3, 142,3, 130,8$ (д, $J =$

23,5 Гц), 128,8 (д, $J = 12,4$ Гц), 128,1, 97,0, 93,2, 52,6, 24,1 м.ч. $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = -198,8$ м.ч. МС (XI): $m/z = 364$ $[\text{M} + \text{H}]^+$. Аналіз розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{FNO}_6\text{S}_2$: С, 42,97; Н, 3,88; N, 3,85; S, 17,65. Знайдено: С, 42,84; Н, 3,71; N, 3,96; S, 17,87.

4-((((5,5-Діоксидо-7-оксо-4-окса-5-тіаспіро[2.4]гептан-6-іліден)метил)аміно)метил)бензолсульфонілфториди (20d) (2:1) отримали з **10b** (217 мг) та виділили у вигляді суміші *E*- та *Z*-ізомерів (2:1). Вихід 199 мг (0,55 ммоль, 55%); біла тверда речовина. Спектральні дані для основного *E*-ізомеру: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 10,39$ (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,17 (д, $J = 7,7$ Гц, 2H), 7,72 (д, $J = 7,7$ Гц, 2H), 4,80 (с, 2H), 1,55–1,42 (м, 2H), 1,34–1,29 (м, 2H) м.ч. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 186,6$, 152,8, 146,5, 130,7 (д, $J = 23,9$ Гц), 129,6 (д, $J = 15,8$ Гц), 128,9, 100,8, 71,4, 52,5, 12,7 м.ч. $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 198,8$ м.ч. Спектральні дані для мінорного *Z*-ізомеру: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 10,21$ (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,77 (д, $J = 7,7$ Гц, 2H), 7,59 (д, $J = 7,7$ Гц, 2H), 4,74 (с, 2H), 1,55–1,42 (м, 2H), 1,28–1,19 (м, 2H) м.ч. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 185,6$, 151,2, 142,4, 130,7 (д, $J = 23,9$ Гц), 128,7 (д, $J = 16,1$ Гц), 128,0, 100,6, 72,6, 53,6, 12,7 м.ч. $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 198,8$ м.ч. МС (XI): $m/z = 362$ $[\text{M} + \text{H}]^+$. Аналіз розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{FNO}_6\text{S}_2$: С, 43,21; Н, 3,35; N, 3,88; S, 17,74. Знайдено: С, 43,45; Н, 3,51; N, 4,02; S, 17,48.

4.3 Рентгеноструктурне дослідження

Безбарвні кристали сполуки **1a** ($\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_4\text{S}$) є моноклінними (Рисунок 4.1). При 173 К $a = 11,5606(8)$, $b = 5,8440(4)$, $c = 10,8117(7)$ Å, $\beta = 102,547(4)^\circ$, $V = 713,00(8)$ Å³, $M_r = 164,17$, $Z = 4$, просторова група $P2_1/c$, $d_{\text{розрах}} = 1,529$ г/см³, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0,406$ мм⁻¹, $F(000) = 344$. Інтенсивність 12819 відбиттів (2082 незалежних, $R_{\text{int}} = 0,0381$) вимірювали на дифрактометрі Bruker APEX II (графітове монохроматичне $\text{MoK}\alpha$ -випромінювання, CCD-детектор, φ - та ω -сканування, $2\Theta_{\text{max}} = 60^\circ$). Структуру було розв'язано прямим методом з використанням пакету OLEX2^[129] з модулями SHELXT^[130] та SHELXL^[131]. Положення атомів водню було визначено за картами

різниці електронної густини та уточнено за допомогою моделі «їзди верхи» з $U_{\text{iso}} = nU_{\text{eq}}$ атома носія ($n = 1,5$ для метильних груп та $n = 1,2$ для інших атомів водню). Повноматричне уточнення методом найменших квадратів відносно F^2 в анізотропному наближенні для неводневих атомів з використанням 2082 відбиттів було зведено до $wR_2 = 0,1062$ ($R_1 = 0,0379$ для 1769 відбиттів з $F > 4\sigma(F)$, $S = 1,098$). Остаточні атомні координати та кристалографічні дані для сполуки **1a** були передані до Кембриджського центру кристалографічних даних за адресою: 12 Union Road, CB2 1EZ, Велика Британія (факс: +44-1223-336033; електронна пошта: deposit@ccdc.cam.ac.uk) та доступні за запитом із зазначенням номера депонування CCDC 2386233.

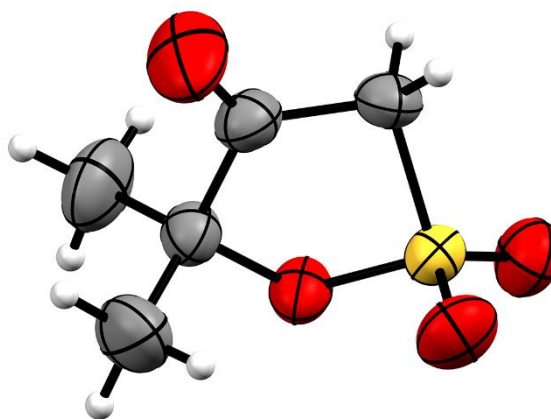


Рисунок 4.1 - Молекулярна структура сульфону **1a** за результатами рентгеноструктурного дослідження.

Безбарвні кристали сполуки **1b** ($\text{C}_5\text{H}_6\text{O}_4\text{S}$) є орторомбічними (Рисунок 4.2). При 173 К $a = 7,6202(2)$, $b = 8,9131(3)$, $c = 9,9328(3)$ Å, $V = 674,63(4)$ Å³, $M_r = 162,16$, $Z = 4$, просторова група P212121, $d_{\text{calc}} = 1,597$ г/см³, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0,429$ мм⁻¹, $F(000) = 336$. Інтенсивність 13051 відбиття (1979 незалежних, $R_{\text{int}} = 0,038$) вимірювали на дифрактометрі Bruker APEX II (графітове монохроматичне $\text{MoK}\alpha$ -випромінювання, CCD-детектор, φ - та ω -сканування, $2\theta_{\text{max}} = 60^\circ$). Структуру було розв'язано прямим методом з використанням пакету OLEX2 з модулями SHELXT та SHELXL. Положення атомів водню було визначено за картами різниці електронної густини та уточнено за допомогою моделі «їзди верхи» з $U_{\text{iso}} = 1.2U_{\text{eq}}$ атома носія. Повноматричне уточнення методом найменших квадратів відносно F^2 в

анізотропному наближенні для неводневих атомів з використанням 1979 відбиттів було зведено до $wR_2 = 0.0851$ ($R_1 = 0.032$ для 1784 відбиттів з $F > 4\sigma(F)$, $S = 1.068$). Остаточні атомні координати та кристалографічні дані для сполуки **1b** були передані до Кембриджського центру кристалографічних даних за адресою: 12 Union Road, CB2 1EZ, Велика Британія (факс: +44-1223-336033; електронна пошта: deposit@ccdc.cam.ac.uk) та доступні за запитом із зазначенням номера депонування CCDC 2386234.

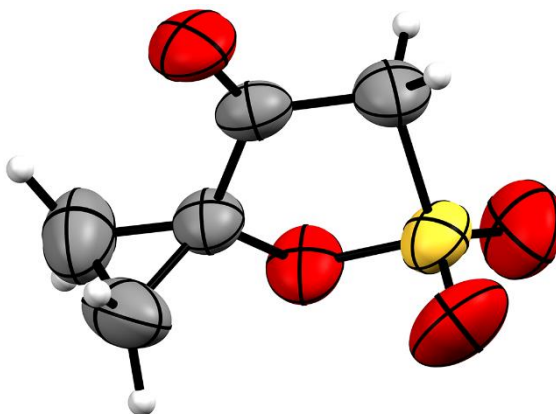


Рисунок 4.2 – Молекулярна структура сульфону **1b** за результатами рентгеноструктурного дослідження.

Безбарвні кристали сполуки **1c** ($C_6H_8O_4S$) є орторомбічними (Рисунок 4.3). При 173 К $a = 8,5198(5)$, $b = 8,7077(5)$, $c = 10,0589(5)$ Å, $V = 746,25(7)$ Å³, $M_r = 176,18$, $Z = 4$, просторова група P212121, $d_{calc} = 1,568$ г/см³, $\mu(MoK\alpha) = 0,395$ мм⁻¹, $F(000) = 368$. Інтенсивність 11410 відбиттів (2175 незалежних, $R_{int} = 0,0354$) вимірювали на дифрактометрі Bruker APEX II (графітове монохроматичне $MoK\alpha$ -випромінювання, CCD-детектор, φ - та ω -сканування, $2\theta_{max} = 60^\circ$). Структуру було розв'язано прямим методом з використанням пакету OLEX2 з модулями SHELXT та SHELXL. Положення атомів водню було визначено за картами різниці електронної густини та уточнено за допомогою моделі «їзди верхи» з $U_{iso} = 1.2U_{eq}$ атома носія. Повноматричне уточнення методом найменших квадратів відносно F^2 в анізотропному наближенні для неводневих атомів з використанням 2175 відбиттів було зведено до $wR_2 = 0.0833$ ($R_1 = 0.0306$ для 2047 відбиттів з $F > 4\sigma(F)$, $S = 1.094$). Остаточні атомні координати та кристалографічні дані для сполуки **1c** були

передані до Кембриджського центру кристалографічних даних за адресою: 12 Union Road, CB2 1EZ, Велика Британія (факс: +44-1223-336033; електронна пошта: deposit@ccdc.cam.ac.uk) та доступні за запитом із зазначенням номера депонування CCDC 2386232.

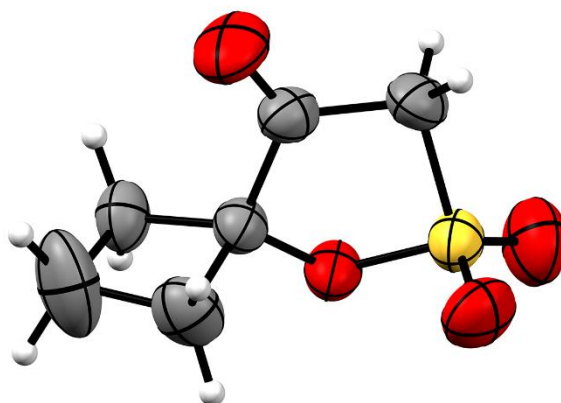


Рисунок 4.3 - Молекулярна структура сульфону **1c** за результатами рентгеноструктурного дослідження.

4.4 Біологічні аналізи

Дослідження проводили на тричі негативних клітинах раку молочної залози MDA-MB-231 та незлоякісних клітинах МАЕС. Клітини інкубували в модифікованому середовищі Дульбекко (DMEM) з *L*-глутаміном (4 ммоль/л; Biowest, Nuaille, Франція), 10% фетальної бичачої сироватки (Biowest) та гентаміцином (40 мкг/мл; Merck, Дармштадт, Німеччина). Клітини інкубували при 37 °С в атмосфері 5% CO₂. Досліджувані сполуки розчиняли в ДМСО в концентрації 50 мМ. Аліквоту вихідного розчину додавали методом двократного розведення до середовища інкубації клітин. Діапазон концентрацій становив 0,5–0,0078125 мМ. ДМСО додавали до контрольних зразків та проводили аналогічні маніпуляції. Цитотоксичність розраховували фотометричним методом після фарбування клітин 0,5% кристалічним фіолетовим у 70% метиловому спирті. Фарбування проводили протягом 10 хвилин. Залишок кристалічного фіолетового промивали дистильованою водою. Оптичне поглинання при 540 нм аналізували на

планшетному спектрофотометрі (Labsystems Multiskan PLUS, Вантаа, Фінляндія). Зміну кількості клітин (%) розраховували за формулою:

$$CD = \left(1 - \frac{D_{sample}}{D_{control}}\right) \cdot 100\%$$

де CD – відносна зміна кількості клітин, %; D_{sample} – поглинання при 540 нм експериментального зразка; $D_{control}$ – поглинання при 540 нм контрольного зразка. Отримані результати залежності дози від реакції обробляли згідно з рівнянням Хілла, якщо цитотоксичність перевищувала 85–90% [132]. Дослідження повторювали тричі.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 4

У результаті виконання експериментальної частини роботи забезпечено методичне та аналітичне підґрунтя дослідження, що дозволило сформулювати такі висновки:

1. Обґрунтовано вибір фізико-хімічних методів аналізу для однозначного підтвердження структури та чистоти синтезованих сполук. Ідентифікацію цільових об'єктів проведено за допомогою комплексу методів: багатоядерної ЯМР-спектроскопії (^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{31}P), мас-спектрометрії (APCI), ІЧ-спектроскопії та елементного аналізу. Контроль перебігу реакцій та чистоти продуктів здійснювали методами ТШХ та визначенням температур плавлення на автоматизованих системах.

2. Відпрацьовано методики синтезу ключових прекурсорів — *O*-мезильованих α -гідроксієстерів (**2a–e**) та ціаногідринів (**4a,b**). Встановлено, що використання метансульфонілхлориду в присутності триетиламіну забезпечує отримання проміжних продуктів із високими виходами (75–98%). Оптимізовано процедури виділення олійних та твердих мезилатів залежно від їхньої розчинності та стабільності.

3. Здійснено масштабування синтезу β -кето γ -сультонів (**1a,b**) з використанням реакторного обладнання об'ємом 20 л. Доведено відтворюваність

конденсації сульфа-Дікмана при завантаженнях до 0,5 кг вихідного гідроксієстеру. Розроблено протокол очистки продуктів шляхом промивання сумішами розчинників та перекристалізації з ізопропанолу, що дозволило отримати цільові сультони з виходами 54–67%.

4. Вперше отримано серію функціоналізованих похідних сультонів шляхом модифікації карбонільного та активованого метиленового центрів. Розроблено прецизійні методики проведення реакцій амінування, С-ацилювання, азосполучення, галогенування, а також складних трансформацій за Вільсмейером-Хааком та Віттігом. Для сполук, що існують у вигляді сумішей *E/Z*-ізомерів або таутомерних форм, наведено повну спектральну характеристику кожного компонента.

5. Методом рентгеноструктурного аналізу (РСА) однозначно доведено просторову будову та кристалічну упаковку модельних сультонів **1a-c**. Отримані кристалографічні параметри (моноклінна та орторомбічна сингонії, просторові групи $P2_1/c$ та $P212121$) підтверджують циклічну структуру сульфонатного фрагмента та наявність напружених спіроциклічних зчленувань. Дані депоновано в Кембриджському центрі кристалографічних даних (CCDC 2386232–2386234).

6. Стандартизовано методику біологічного скринінгу цитотоксичної активності синтезованих сполук *in vitro*. Оцінку проводили за допомогою фотометричного аналізу з використанням фарбування кристалічним фіолетовим на лініях клітин MDA-MB-231 та МАЕС. Розрахунок дозозалежного ефекту (CD) та статистична обробка результатів згідно з рівнянням Хілла забезпечили достовірність біологічних даних, наведених у роботі.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та розв'язання актуального науково-технічного завдання — розробки цілісного методологічного підходу до препаративного синтезу, технологічного масштабування та функціоналізації 5,5-дизаміщених-1,2-оксатіолан-4-он 2,2-діоксидів (β -кето γ -сультонів). Отримані результати дозволяють розширити синтетичний інструментарій сучасної органічної та медичної хімії новими класами сульфуровмісних біоізостерів. На основі проведених досліджень сформульовано такі висновки:

1. Розроблено та методично обґрунтовано стратегії синтезу модельних та напружених спіроциклічних β -кето γ -сультонів. Доведено, що реакція внутрішньомолекулярної конденсації сульфа-Дікмана *O*-мезильованих α -гідроксієстерів є найбільш ефективним та універсальним методом, який забезпечує отримання цільових структур із високим ступенем чистоти та виходами до 78%. Встановлено обмеження методу сульфа-Зіглера-Торпа: при використанні спіроциклопропільних прекурсорів спостерігається деструкція напруженого циклу, що зумовлює вибір естерної стратегії як пріоритетної для синтезу напружених систем.

2. Вперше відпрацьовано технологічний регламент синтезу базових сультонів із завантаженням до 500 грамів вихідної речовини в умовах 20-літрових скляних реакторів. Оптимізовано процеси термостатування для контролю екзотермічних ефектів на стадії генерування енолятів. Розроблено оригінальну безекстракційну методику виділення продуктів, що дозволяє ефективно ізолювати полярні напружені сультони, які мають низьку ліпофільність ($\log P < 0$) та високу розчинність у водних фазах.

3. Виявлено фундаментальну залежність між геометричними параметрами каркаса та таутомерним станом сполук. Шляхом поєднання ЯМР-спектроскопії та монокристалного РСА встановлено, що кутова напруженість у γ -положенні виступає ключовим регулятором кето-енольної рівноваги. Скорочення

валентного кута при переході від диметильних до спіроциклопропільних замісників призводить до суттєвої дестабілізації енольної форми, знижуючи її вміст у розчині ДМСО з 61% до 12%. Це підтверджено розрахунками термодинамічних параметрів ізодесмічних реакцій на рівні теорії PBE0/QZVP.

4. Теоретично та експериментально обґрунтовано механізм ДМСО-опосередкованої енолізації. Доведено, що рушійною силою зсуву таутомерної рівноваги є специфічна сольватація, де молекули ДМСО виступають як жорсткі основи Льюїса, стабілізуючи ОН-групу енолу через міцні водневі зв'язки. Квантово-хімічне моделювання поверхні потенційної енергії (SMD модель) підтвердило наявність низького енергетичного бар'єру перенесення протона (13–14 ккал/моль), що пояснює швидку встановлюваність рівноваги.

5. Досліджено хімічний потенціал сультонового молекулярного шаблону як мультицентрового реагента. Встановлено, що реакційна здатність визначається конкуренцією між нуклеофільним центром С(3) та електрофільним центром С(2). Реалізовано низку селективних перетворень: С-ацилювання, галогенування, азосполучення та отримання «push-pull» амінометиліденових систем. Виявлено феномен утворення фосфонієвих бетаїнів у реакціях Віттіга для легко енолізованих сультонів, що відкриває шлях до отримання нових типів ілідів.

6. Ідентифіковано високоактивні протипухлинні агенти серед синтезованих похідних. *In vitro* випробування на лінії MDA-MB-231 продемонстрували, що амінометилідени, функціоналізовані сульфонілфлуоридними фрагментами, виявляють виражену цитотоксичність (інгібування росту до 60% при концентрації 0.5 мМ). Доведено, що сультоновий цикл виконує роль стабільного структурного шаблону, який забезпечує коректну орієнтацію «електрофільної боєголовки» SO₂F у активному центрі білка. При цьому сполуки демонструють прийнятний профіль селективності щодо незлоякісних клітин МАЕС.

7. На основі молекулярного докінгу запропоновано механізм інгібування онкогенних кіназ. Встановлено високу спорідненість лігандів до кінази CLK4 ($K_i = 0.17$ мкМ) та рецептора VEGFR-2. Стабілізація комплексів забезпечується

унікальним поєднанням конвенційних водневих зв'язків та специфічних *pi-Sulfur* взаємодій сультонового кільця з фенілаланіновими залишками кишені зв'язування. Отримані дані закладають фундамент для цілеспрямованого дизайну нових SuFEx-активних інгібіторів для потреб персоналізованої онкології.

8. Розроблено та науково обґрунтовано комплексну технологічну стратегію та прикладний лабораторний регламент ідентифікації біологічно активних сполук-хітів на основі молекулярного шаблону 1,2-оксатіолан-4-он 2,2-діоксиду. Запропонований алгоритм базується на інтеграції методів біоізостерної заміни, препаративного масштабування синтезу (до 0,5 кг) та верифікації таутомерного стану об'єктів шляхом поєднання фізико-хімічних даних (ЯМР, РСД) із квантово-хімічним моделюванням. Встановлено, що кореляція результатів *in silico* та *in vitro* досліджень дозволяє використовувати дану методологію як ефективний інструмент для оптимізації фармацевтичного профілю потенційних АФІ та скорочення витрат на етапі розробки інноваційних лікарських засобів.

9. На основі проведених досліджень розроблено принципову технологічну схему синтезу сультонів **1a,c**, яка забезпечує відтворюваність результатів при масштабуванні процесу. Встановлено, що використання емальованого обладнання та чітке дотримання температурного режиму (-15°C) дозволяє стабільно отримувати цільові продукти з виходом понад 75%, що підтверджує технологічну ефективність розроблених методів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

- [1] Dobrydnev, A. V.; Marco-Contelles, J. Updating the CSIC Reaction (2003–2020). *European J. Org. Chem.*, **2021**, 2021 (8), 1229–1248. <https://doi.org/10.1002/EJOC.202001330>.
- [2] Marco, J. L.; Royer, J.; Husson, H. P. Asymmetric Synthesis IX1: Preparation of Chiral α -Substituted Phenethylamines. *Synth. Commun.*, **1987**, 17 (6), 669–676. <https://doi.org/10.1080/00397918708075740>.
- [3] Marco, J. L.; Royer, J.; Husson, H. P. Asymmetric Synthesis VII: Enantiospecific Preparation of β -Aminoalcohols from the n-Cyanomethyl-4-Phenyl-1,3-Oxazolidine Synthon. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26 (51), 6345–6348. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)84595-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)84595-0).
- [4] Marco, J. L.; Royer, J.; Husson, H. P. Asymmetric Synthesis IV. Preparation of Chiral α -Aminonitriles from a New N-Cyanomethyl-1,3-Oxazolidine Synthon. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26 (30), 3567–3570. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)89192-3](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)89192-3).
- [5] Marco, J. L. Asymmetric Synthesis via Heterocyclic Intermediates. Asymmetric Synthesis of (-)-(1S, 2R)-Allocoronamic Acid. *Heterocycles*, **1987**, 26 (10), 2579–2581. <https://doi.org/10.3987/R-1987-10-2579>.
- [6] Marco, J. L. Asymmetric Synthesis via Heterocyclic Intermediates. I. Synthesis of 3,4-dihydro-11a-(S)-methyl-4-(R)-phenyl-1,4-oxazino[4,3-b]Isoquinolin-1(6H,11H)-one. *J. Heterocycl. Chem.*, **1987**, 24 (4), 1235–1236. <https://doi.org/10.1002/JHET.5570240460>.
- [7] Calvo-Mateo, A.; Camarasa, M. J.; Díaz-Ortíz, A.; De Las Heras, F. G. Novel Aldol-Type Cyclocondensation of O-Mesyl (Methylsulphonyl) Cyanohydrins. Application to the Stereospecific Synthesis of Branched-Chain Sugars. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1988**, No. 16, 1114–1115. <https://doi.org/10.1039/C39880001114>.
- [8] Gaunersdorfer, C.; Waser, M. Progress in the Synthesis of δ -Sultones. *Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly* 2017 149:4, **2017**, 149 (4), 701–714. <https://doi.org/10.1007/S00706-017-2010-0>.
- [9] Xu, H. W.; Zhao, L. J.; Liu, H. F.; Zhao, D.; Luo, J.; Xie, X. P.; Liu, W. S.; Zheng, J. X.; Dai, G. F.; Liu, H. M.; et al. Synthesis and Anti-BVDV Activity of Novel δ -Sultones in Vitro: Implications for HCV Therapies. *Bioorg. Med.*

- Chem. Lett.*, **2014**, 24 (10), 2388–2391.
<https://doi.org/10.1016/J.BMCL.2014.03.012>.
- [10] Corey, E. J.; Durst, T. The Synthesis of Olefins and Ketones from Carbonyl Compounds and Sulfinamides. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 88 (23), 5656–5657.
<https://doi.org/10.1021/JA00975A058>.
- [11] Corey, E. J.; Chaykovsky, M. Methylsulfinyl Carbanion (CH₃-SO-CH₂-). Formation and Applications to Organic Synthesis. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 87 (6), 1345–1353. <https://doi.org/10.1021/JA01084A033>.
- [12] Bessette, F.; Brault, J.; LALANCETTE Can, J. M.; Truce, W. E.; Vrencur, D. J. α -Metallation and Subsequent Alkylation of Alkyl Alkanesulfonates. <https://doi.org/10.1139/v69-138>, **2011**, 47 (5), 860–862.
<https://doi.org/10.1139/V69-138>.
- [13] Truce, W. E.; Vrencur, D. J. ..Alpha.-Alkylation of Alkyl Alkanesulfonates. *Journal of Organic Chemistry*, **2002**, 35 (4), 1226–1227.
<https://doi.org/10.1021/JO00829A097>.
- [14] Truce, W. E.; Christensen, L. W. Base-Induced .Alpha.-Sulfonylation of Aryl Alkanesulfonates. *Journal of Organic Chemistry*, **2002**, 35 (11), 3968–3970.
<https://doi.org/10.1021/JO00836A089>.
- [15] Truce, W. E.; Christensen, L. W. Base-Induced α -Nitration of Sulfonamides. *Tetrahedron*, **1969**, 25 (1), 181–189. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)99470-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)99470-0).
- [16] Truce, W. E.; Christensen, L. W. α -Chloroalkyllithium Sulfonic Acid Derivatives. *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 10 (36), 3075–3076.
[https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)88351-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)88351-9).
- [17] Christensen, L. W.; Seaman, J. M.; Tbuce, W. E. Addition of .Alpha.-Metalated Chloromethanesulfonamides to Unsaturated Linkages. *Journal of Organic Chemistry*, **2002**, 38 (12), 2243–2245.
<https://doi.org/10.1021/JO00952A032>.
- [18] Truce, W. E.; Christensen, L. W. ..Alpha.,.Beta.-Epoxysulfonamides. *Journal of Organic Chemistry*, **2002**, 36 (17), 2538–2540.
<https://doi.org/10.1021/JO00816A034>.
- [19] Truce, W. E.; Christensen, L. W. Preparation and Characterisation of an α -Chloro-Dicarbanion from 4-(α -Chloromethanesulphonyl)Morpholine.

- Journal of the Chemical Society D: Chemical Communications*, **1971**, No. 11, 588–588. <https://doi.org/10.1039/C29710000588>.
- [20] Musicki, B.; Widlanski, T. S. Synthesis of Carbohydrate Sulfonates and Sulfonate Esters. *Journal of Organic Chemistry*, **2002**, 55 (14), 4231–4233. <https://doi.org/10.1021/JO00301A001>.
- [21] Huang, J.; McElroy, E. B.; Widlanski, T. S. Synthesis of Sulfonate-Linked DNA. *Journal of Organic Chemistry*, **2002**, 59 (13), 3520–3521. <https://doi.org/10.1021/JO00092A005>.
- [22] Henriques, R. G.; Widlanski, T. S.; Lambeth, J. D.; Tingsen, X. Inhibition of Steroid Biosynthesis by Steroid Sulfonates. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 114 (18), 7311–7313. <https://doi.org/10.1021/JA00044A062>.
- [23] Musicki, B.; Widlanski, T. S. Synthesis of Nucleoside Sulfonates and Sulfones. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32 (10), 1267–1270. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)79642-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)79642-0).
- [24] Xie, M.; Widlanski, T. S. A New Protecting Group for the Synthesis of Complex Sulfonates. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37 (26), 4443–4446. [https://doi.org/10.1016/0040-4039\(96\)00883-0](https://doi.org/10.1016/0040-4039(96)00883-0).
- [25] Johnson, D. C.; Widlanski, T. S. Multiple Routes for the Synthesis of N-Acyl Sulfonamide-Bridged Nucleosides. *Synthesis (Stuttg.)*, **2002**, 2002 (06), 0809–0815. <https://doi.org/10.1055/S-2002-25757>.
- [26] Durst, T.; Tin, K.-C. A New Route to 5- and 6-Membered Ring Sultones. *Can. J. Chem.*, **2011**, 48 (5), 845–851. <https://doi.org/10.1139/V70-135>.
- [27] Metz, P. Sultones in Organic Synthesis. *Journal für Praktische Chemie - Chemiker - Zeitung*, **1998**, 340 (1), 1–10. <https://doi.org/10.1002/PRAC.19983400102>.
- [28] Kobayashi, M.; Okahara, M.; Komori, S.; Agawa, T. Synthesis of 2-Alkyl and 1,2-Dialkylpropanesultams. *Synthesis (Stuttg.)*, **1973**, 1973 (11), 667–669. <https://doi.org/10.1055/S-1973-22284>.
- [29] Wojciechowski, K. Synthesis of Nitrobenzophenones from Nitro- α -Sulfonyldiphenylmethane Derivatives. *Synth. Commun.*, **1997**, 27 (1), 135–144. <https://doi.org/10.1080/00397919708004814>.
- [30] Szymonifka, M. J.; Heck, J. V. The Preparation and Alkylation of β -Sultam Mono- and Dianions. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30 (22), 2873–2876. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)99146-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)99146-9).

- [31] Pilichowski, J. F.; Lhomme, J. Sultones Bicycliques Pontees. Synthèse et Reactivité. *Tetrahedron*, **1977**, 33 (10), 1113–1118. [https://doi.org/10.1016/0040-4020\(77\)80401-8](https://doi.org/10.1016/0040-4020(77)80401-8).
- [32] Fraser-reid, B.; Sun, K. M.; D Raymond Y-k Tsang, A. N.; Y-k Tsang, R.; Sinay, P.; Pietraszkiewicz, M. Approaches to Some Carbohydrate-Derived Sultones. *Can. J. Chem.*, **2011**, 59 (2), 260–263. <https://doi.org/10.1139/V81-042>.
- [33] Crooks, P. A.; Reynolds, R. C.; Maddry, J. A.; Rathore, A.; Akhtar, M. S.; Montgomery, J. A.; Secrist, J. A. Nucleoside Sultones: Synthons for the Preparation of Novel Nucleotide Analogs. 1. Synthesis and Ring-Opening Reactions. *Journal of Organic Chemistry*, **2002**, 57 (10), 2830–2835. <https://doi.org/10.1021/JO00036A014>.
- [34] Clancy, J. M.; Ermone, A. G.; Timoney, R. F. International Journal of Sulfur Chemistry. A, Original, Experimental, and Theoretical Studies. *International Journal of Sulfur Chemistry, Part A: Original Experimental and Theoretical Studies*, **1972**, 2 (4), 249–255.
- [35] Philbin, E. M.; Stuart, E. R.; Timoney, R. F.; Wheeler, T. S. 847. Studies of Sultones. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, **1956**, No. 0, 4414–4417. <https://doi.org/10.1039/JR9560004414>.
- [36] Yunker, M. B.; Fraser-Reid, B. Pyrano-Sultone: A Novel Binuclear Heterocyclic System. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1978**, No. 7, 325–326. <https://doi.org/10.1039/C39780000325>.
- [37] Rehse, K.; Tenczer, J. Warfarinanaloge 1,2-Oxathiolane. *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **1980**, 313 (9), 773–779. <https://doi.org/10.1002/ARDP.19803130908>.
- [38] Stachel, H. -D; Drasch, G. Herstellung Und Eigenschaften von B-Ketopropansultonen Und -sultamen. *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **1985**, 318 (4), 304–311. <https://doi.org/10.1002/ARDP.19853180405>.
- [39] Stachel, H. -D; Hampl, B. Herstellung Und Eigenschaften von B-Ketopropanphostonen Und -Phostamen. *Chem. Ber.*, **1981**, 114 (1), 405–411. <https://doi.org/10.1002/CBER.19811140145>.
- [40] Asao, N.; Meguro, M.; Yamamoto, Y. Intramolecular Michael Addition of γ -Alkylsulfonyloxy- α,β -Unsaturated Esters by Using Higher Order Cyano

- Copper or Silver Amides as a Base. *Synlett*, **1994**, 1994 (3), 185–186. <https://doi.org/10.1055/S-1994-22787>.
- [41] Calvo-Mateo, A.; Camarasa, M. J.; Díaz-Ortíz, A.; De Las Heras, F. G. Novel Aldol-Type Cyclocondensation of O-Mesyl (Methylsulphonyl) Cyanohydrins. Application to the Stereospecific Synthesis of Branched-Chain Sugars. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1988**, No. 16, 1114–1115. <https://doi.org/10.1039/C39880001114>.
- [42] Pérez-Pérez, M. J.; Camarasa, M. J.; Díaz-Ortiz, A.; San Félix, A.; de las Heras, F. G. Stereospecific Synthesis of Branched-Chain Sugars by a Novel Aldol-Type Cyclocondensation. *Carbohydr. Res.*, **1992**, 216 (C), 399–411. [https://doi.org/10.1016/0008-6215\(92\)84176-S](https://doi.org/10.1016/0008-6215(92)84176-S).
- [43] Camarasa, M. J.; San-Félix, A.; Pérez-Pérez, M. J.; Velázquez, S.; Alvarez, R.; Chamorro, C.; Jimeno, M. L.; Pérez, C.; Gago, F.; De Clercq, E.; et al. Hiv-1 Specific Reverse Transcriptase Inhibitors: Why Are Tsao-Nucleosides so Unique? *J. Carbohydr. Chem.*, **2000**, 19 (4–5), 451–469. <https://doi.org/10.1080/07328300008544093>.
- [44] Pérez-Pérez, M. J.; Balzarini, J.; Hosoya, M.; De Clercq, E.; Camarasa, M. J. Synthesis of Adamantane Spiro Sultones as Potential Antiviral Agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1992**, 2 (7), 647–648. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(00\)80381-9](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(00)80381-9).
- [45] Besidsky, Y.; Luthman, K.; Hacksell, U. Novel Heterocycles Derived from 3-acyloxy- and 3-acetamidoquinuclidines. *J. Heterocycl. Chem.*, **1994**, 31 (6), 1497–1501. <https://doi.org/10.1002/JHET.5570310636>.
- [46] Poszavác, L.; Simig, G. Synthesis of 4-Amino-5H-1,2-Oxathiole 2,2-Dioxides by Cyclization of Cyanohydrin Mesylates. New Routes to β -Amino and β -Keto Sulfonic Acids. *Journal of Organic Chemistry*, **1997**, 62 (20), 7021–7023. <https://doi.org/10.1021/JO9707242>.
- [47] Marco, J. L.; Ingate, S. From α,α -Disubstituted α -Aminonitriles to Heterocycles: Synthesis of Derivatives of 4-Amino-2,3-Dihydroisothiazole 1,1-Dioxide, a New Heterocyclic Ring System. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38 (27), 4835–4836. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(97\)01002-2](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(97)01002-2).
- [48] Ingate, S. T.; Marco, J. L.; Witvrouw, M.; Pannecouque, C.; De Clercq, E. Studies into the Synthesis of Derivatives of 4-Amino-2,3-Dihydroisothiazole 1,1-Dioxides and 4-Amino-1,2-Oxathiole 2,2-Dioxides: The Search for Linked π -System Containing Analogues as Potential Inhibitors of HIV-1

- Reverse Transcriptase. *Tetrahedron*, **1997**, *53* (52), 17795–17814. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(97\)10244-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(97)10244-7).
- [49] Marco, J. L.; Ingate, S. T.; Chinchón, P. M. The CSIC [Carbanion Mediated Sulfonate (Sulfonamido) Intramolecular Cyclization] Reaction: Scope and Limitations. *Tetrahedron*, **1999**, *55* (24), 7625–7644. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(99\)00379-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(99)00379-8).
- [50] Marco, J. L.; Ingate, S. T.; Manzano, P. New and Unexpected Developments of the Carbanion-Mediated Sulfonate (Sulfonamide) Intramolecular Cyclization Reaction (CSIC Reaction). *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39* (23), 4123–4124. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(98\)00671-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(98)00671-6).
- [51] Marco, J. L.; Ingate, S. T.; Jaime, C.; Beá, I. The CSIC Reaction on Substrates Derived From Aldehydes. *Tetrahedron*, **2000**, *56* (16), 2523–2531. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(00\)00124-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(00)00124-1).
- [52] Dobrydnev, A. V.; Vashchenko, B. V.; Volovenko, Y. M. The Simplest Synthesis of 5,5-Disubstituted and Spiranic Methyl 4-Amino-2,2-Dioxo-2,5-Dihydro-1,2λ6-Oxathiole-3-Carboxylates. *Tetrahedron Lett.*, **2018**, *59* (16), 1581–1582. <https://doi.org/10.1016/J.TETLET.2018.03.029>.
- [53] Dobrydnev, A. V.; Vashchenko, B. V.; Popova, M. V.; Volovenko, Y. M. A Study on Sulfonylation of Cyanohydrins with α -Functionalized Sulfonyl Chlorides. *ChemistrySelect*, **2022**, *7* (30), e202202401. <https://doi.org/10.1002/SLCT.202202401>.
- [54] Sudarma, I. M.; Supiani, L.; Syafitri, A.; Hidayati, W. K.; Oltantia, H.; Darmayanti, M. G. Synthesis of 5-Hydroxy-4-Methoxy- α -Methyl-(1,2-Benzobutane Sultone) from Eugenol and Eugenil Acetate. *Asian Journal of Chemistry*, **2018**, *30* (11), 2411–2414. <https://doi.org/10.14233/AJCHEM.2018.21398>.
- [55] Poliudov, A. O.; Dobrydnev, A. V. Contemporary Approaches to the Synthesis of Cyclic Sulfonates (Microreview). *Chemistry of Heterocyclic Compounds* *2024 59:11*, **2024**, *59* (11), 739–741. <https://doi.org/10.1007/S10593-024-03265-8>.
- [56] Budinská, A.; Wennemers, H. Organocatalytic Synthesis of Triflones Bearing Two Non-Adjacent Stereogenic Centers. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2023**, *62* (17), e202300537. <https://doi.org/10.1002/ANIE.202300537>.

- [57] Mitsudo, K.; Okumura, Y.; Yohena, K.; Kurimoto, Y.; Sato, E.; Suga, S. Electrochemical Synthesis of Sultone Derivatives via Dehydrogenative C–O Bond Formation. *Org. Lett.*, **2023**, 25 (19), 3476–3481. <https://doi.org/10.1021/ACS.ORGLETT.3C01062>.
- [58] Fang, M.; Srikanth Kumar, G.; Lin, Q. Systematic Structural Tuning Yields Hydrazonyl Sultones for Faster Bioorthogonal Protein Modification**. *ChemBioChem*, **2023**, 24 (14), e202300398. <https://doi.org/10.1002/CBIC.202300398>.
- [59] Zhao, S.; Dai, J.; Hu, M.; Liu, C.; Meng, R.; Liu, X.; Wang, C.; Luo, T. Photo-Induced Coupling Reactions of Tetrazoles with Carboxylic Acids in Aqueous Solution: Application in Protein Labelling. *Chemical Communications*, **2016**, 52 (25), 4702–4705. <https://doi.org/10.1039/C5CC10445A>.
- [60] Scherübl, M.; Daniliuc, C. G.; Studer, A. Arynes as Radical Acceptors: TEMPO-Mediated Cascades Comprising Addition, Cyclization, and Trapping. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2021**, 60 (2), 711–715. <https://doi.org/10.1002/ANIE.202012654>.
- [61] Shen, Q.; Ge, H.; Wu, B.; Liu, Y.; Wang, H. Synergistic Lewis Acid and Photoredox-Catalyzed Trifluoromethylative Difunctionalization of Alkenes with Selenium Ylide-Based Trifluoromethylating Reagent. *ACS Catal.*, **2020**, 10 (21), 12414–12424. <https://doi.org/10.1021/ACSCATAL.0C03776>.
- [62] Cala, L.; García-Pedrero, O.; Rubio-Presa, R.; Fañanás, F. J.; Rodríguez, F. Generation of Alkoxysulfonyl Radicals from Chlorosulfates and Their Intramolecular Capture with Alkynes to Obtain Sultones. *Chemical Communications*, **2020**, 56 (87), 13425–13428. <https://doi.org/10.1039/D0CC06098D>.
- [63] Grubbs, R. H. Olefin-Metathesis Catalysts for the Preparation of Molecules and Materials (Nobel Lecture). *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45 (23), 3760–3765. <https://doi.org/10.1002/ANIE.200600680>.
- [64] Balzarini, J.; Perez-Perez, M. J.; San-Felix, A.; Velazquez, S.; Camarasa, M. J.; De Clercq, E. [2',5'-Bis-O-(Tert-Butyldimethylsilyl)]-3'-Spiro-5''-(4''-Amino-1'',2''-Oxathiole-2'',2''-Dioxide) (TSAO) Derivatives of Purine and Pyrimidine Nucleosides as Potent and Selective Inhibitors of Human Immunodeficiency Virus Type 1. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1992**, 36 (5), 1073–1080. <https://doi.org/10.1128/AAC.36.5.1073>.

- [65] Camarasa, M. J.; Pérez-Pérez, M. J.; San-félix, A.; Balzarini, J.; De Clercq, E. 3'-Spiro Nucleosides, a New Class of Specific Human Immunodeficiency Virus Type 1 Inhibitors: Synthesis and Antiviral Activity of [2', 5'-Bis-O-(Tert-Butyldimethylsilyl)-.Beta.-D-Xylo- and -Ribofuranose]-3'-Spiro-5''-[4''-Amino-1'', 2''-Oxathiole 2'', 2' *J. Med. Chem.*, **2002**, 35 (15), 2721–2727. <https://doi.org/10.1021/JM00093A002>.
- [66] Pérez-Pérez, M. J.; San-Felix, A.; Camarasa, M. J.; Balzarini, J.; De Clercq, E. TSAO Analogs. Stereospecific Synthesis and Anti-HIV-1 Activity of 1-[2',5'-Bis-O-(Tert-Butyldimethylsilyl)-.Beta.-D-Ribofuranosyl]-3'-Spiro-5''-(4''-Amino-1'',2''-Oxathiole-2'',2''-Dioxide)Pyrimidine and Pyrimidine-Modified Nucleosides. *J. Med. Chem.*, **2002**, 35 (16), 2988–2995. <https://doi.org/10.1021/JM00094A009>.
- [67] De Castro, S.; García-Aparicio, C.; Andrei, G.; Snoeck, R.; Balzarini, J.; Camarasa, M. J.; Velázquez, S. 4-Benzyloxy- γ -Sultone Derivatives: Discovery of a Novel Family of Non-Nucleoside Inhibitors of Human Cytomegalovirus and Varicella Zoster Virus. *J. Med. Chem.*, **2009**, 52 (6), 1582–1591. <https://doi.org/10.1021/JM8014662>.
- [68] Patani, G. A.; LaVoie, E. J. Bioisosterism: A Rational Approach in Drug Design. *Chem. Rev.*, **1996**, 96 (8), 3147–3176. <https://doi.org/10.1021/CR950066Q>.
- [69] Dong, J.; Krasnova, L.; Finn, M. G.; Barry Sharpless, K. Sulfur(VI) Fluoride Exchange (SuFEx): Another Good Reaction for Click Chemistry. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, 53 (36), 9430–9448. <https://doi.org/10.1002/ANIE.201309399>.
- [70] Du, S.; Hu, X.; Lindsley, C. W.; Zhan, P. New Applications of Sulfonyl Fluorides: A Microcosm of the Deep Integration of Chemistry and Biology in Drug Design. *J. Med. Chem.*, **2024**, 67 (19), 16925–16927. <https://doi.org/10.1021/ACS.JMEDCHEM.4C02112>.
- [71] Zheng, Q.; Woehl, J. L.; Kitamura, S.; Santos-Martins, D.; Smedley, C. J.; Li, G.; Forli, S.; Moses, J. E.; Wolan, D. W.; Barry Sharpless, K. SuFEx-Enabled, Agnostic Discovery of Covalent Inhibitors of Human Neutrophil Elastase. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **2019**, 116 (38), 18808–18814. <https://doi.org/10.1073/PNAS.1909972116>.
- [72] Poliudov, A. O.; Havryshko, D. Y.; Sorokin, M. D.; Yatsymyrskyi, A. V.; Virych, P. A.; Shishkina, S. V.; Fokin, A. A.; Omelian, T. V.; Kysil, A. I.

- Milokhov, D. S.; et al. Synthesis, Tautomerism, and Anticancer Activity of 5,5-Disubstituted 1,2-Oxathiolan-4-One 2,2-Dioxides. *J. Mol. Struct.*, **2025**, 1325. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2024.140952>.
- [73] Полюдов, А. О.; Гавришко, Д. Ю.; Добриднєв, О. В.; Омелян, Т. В.; Воловенко, Ю. М. Синтез і Таутомерія 5,5-Дизаміщених-1,2-Оксатіолан-4-Он 2,2-Діоксидів. *Reports of the National Academy of Sciences of Ukraine*, **2023**, No. 5, 57–65. <https://doi.org/10.15407/dopovidi2023.05.057>.
- [74] Poliudov, A. O.; Havryshko, D. Y.; Krasilov, D. I.; Sorokin, M. D.; Milokhov, D. S.; Virych, P. A.; Virych, P. A.; Omelian, T. V.; Kysil, A. I.; Dobrydnev, A. V. Exploring the Reactivity of 5,5-Dimethyl-1,2-Oxathiolan-4-One 2,2-Dioxide and Their Spirocyclopropyl Counterpart. *Tetrahedron*, **2025**, 181. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2025.134684>.
- [75] Milokhov, D.; Yatsymyrskiy, A.; Poliudov, A.; Fokin, A.; Dobrydnev, A. DMSO-Assisted Enolization of β -Keto γ -Sultones: A Combined NMR and DFT Study. *Voprosy Khimii i Khimicheskoi Tekhnologii*, **2026**, 2, 41–50. <https://doi.org/10.32434/0321-4095-2026-165-2-41-51>.
- [76] Ou, X.; Chen, X.; Xu, X.; Xie, L.; Chen, X.; Hong, Z.; Bai, H.; Liu, X.; Chen, Q.; Li, L.; et al. Recent Development in X-Ray Imaging Technology: Future and Challenges. *Research*, **2021**, 2021. <https://doi.org/10.34133/2021/9892152>.
- [77] Iglesias, E. Solvent Effects versus Concentration Effects in Determining Rates of Base-Catalyzed Keto-Enol Tautomerization. *New Journal of Chemistry*, **2005**, 29 (4), 625–632. <https://doi.org/10.1039/B415220D>.
- [78] Perdew, J. P.; Ernzerhof, M.; Burke, K. Rationale for Mixing Exact Exchange with Density Functional Approximations. *J. Chem. Phys.*, **1996**, 105 (22).
- [79] Adamo, C.; Barone, V. Toward Reliable Density Functional Methods without Adjustable Parameters: The PBE0 Model. *J. Chem. Phys.*, **1999**, 110 (13), 6158–6170. <https://doi.org/10.1063/1.478522>.
- [80] Bursch, M.; Mewes, J.-M.; Hansen, A.; Grimme, S. Best-Practice DFT Protocols for Basic Molecular Computational Chemistry**. *Angewandte Chemie*, **2022**, 134 (42), e202205735. <https://doi.org/10.1002/ANGE.202205735>.

- [81] Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cammi, R. Quantum Mechanical Continuum Solvation Models. *Chem. Rev.*, **2005**, *105* (8), 2999–3093. <https://doi.org/10.1021/CR9904009>.
- [82] Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. Implicit Solvation Models: Equilibria, Structure, Spectra, and Dynamics. *Chem. Rev.*, **1999**, *99* (8), 2161–2200. <https://doi.org/10.1021/CR960149M>.
- [83] Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. Universal Solvation Model Based on Solute Electron Density and on a Continuum Model of the Solvent Defined by the Bulk Dielectric Constant and Atomic Surface Tensions. *Journal of Physical Chemistry B*, **2009**, *113* (18), 6378–6396. <https://doi.org/10.1021/JP810292N>.
- [84] Hanwell, M. D.; Curtis, D. E.; Lonie, D. C.; Vandermeersch, T.; Zurek, E.; Hutchison, G. R. Avogadro: An Advanced Semantic Chemical Editor, Visualization, and Analysis Platform. *Journal of Cheminformatics* **2012** *4:1*, **2012**, *4* (1), 17-. <https://doi.org/10.1186/1758-2946-4-17>.
- [85] Neese, F. Software Update: The ORCA Program System—Version 5.0. *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.*, **2022**, *12* (5), e1606. <https://doi.org/10.1002/WCMS.1606>.
- [86] Figueredo, J. G. P.; González, J.; Perozo, E.; Iza, P. Un Procedimiento Para La Obtención de Los Espectros IR, Raman y RMN de Compuestos Orgánicos Mediante Cálculos Mecánico-Cuánticos Con El Software ORCA-5.0.3. *Educación Química*, **2023**, *34* (1), 20–59. <https://doi.org/10.22201/FQ.18708404E.2023.1.82742>.
- [87] Shin, D.; Jung, Y. J. Molecular Electrostatic Potential as a General and Versatile Indicator for Electronic Substituent Effects: Statistical Analysis and Applications. *Physical Chemistry Chemical Physics*, **2022**, *24* (42), 25740–25752. <https://doi.org/10.1039/D2CP03244A>.
- [88] Fukui, K.; Yonezawa, T.; Shingu, H. A Molecular Orbital Theory of Reactivity in Aromatic Hydrocarbons. *J. Chem. Phys.*, **1952**, *20* (4), 722–725. <https://doi.org/10.1063/1.1700523>.
- [89] Englander, S. W.; Sosnick, T. R.; Englander, J. J.; Mayne, L. Mechanisms and Uses of Hydrogen Exchange. *Curr. Opin. Struct. Biol.*, **1996**, *6* (1), 18–23. [https://doi.org/10.1016/S0959-440X\(96\)80090-X](https://doi.org/10.1016/S0959-440X(96)80090-X).

- [90] Cailleau, R.; Young, R.; Olivé, M.; Reeves, W. J. Breast Tumor Cell Lines From Pleural Effusions. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, **1974**, 53 (3), 661–674. <https://doi.org/10.1093/JNCI/53.3.661>.
- [91] Chavez, K. J.; Garimella, S. V.; Lipkowitz, S. Triple Negative Breast Cancer Cell Lines: One Tool in the Search for Better Treatment of Triple Negative Breast Cancer. *Breast Dis.*, **2010**, 32 (1–2), 35–48. <https://doi.org/10.3233/BD-2010-0307>.
- [92] Holliday, D. L.; Speirs, V. Choosing the Right Cell Line for Breast Cancer Research. *Breast Cancer Research 2011 13:4*, **2011**, 13 (4), 215-. <https://doi.org/10.1186/BCR2889>.
- [93] Le Bras, A. Characterizing Mouse Aorta Endothelial Cells. *Lab Anim. (NY)*., **2026**, 55 (2), 35. <https://doi.org/10.1038/S41684-026-01686-W>.
- [94] Ni, C. W.; Kumar, S.; Ankeny, C. J.; Jo, H. Development of Immortalized Mouse Aortic Endothelial Cell Lines. *Vasc. Cell*, **2014**, 6 (1), 7. <https://doi.org/10.1186/2045-824X-6-7>.
- [95] Perez, H. L.; Banfi, P.; Bertrand, J.; Cai, Z. W.; Grebinski, J. W.; Kim, K.; Lippy, J.; Modugno, M.; Naglich, J.; Schmidt, R. J.; et al. Identification of a Phenylacetylsulfonamide Series of Dual Bcl-2/Bcl-XL Antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2012**, 22 (12), 3946–3950. <https://doi.org/10.1016/J.BMCL.2012.04.103>.
- [96] Brown, N. R.; Korolchuk, S.; Martin, M. P.; Stanley, W. A.; Moukhametzianov, R.; Noble, M. E. M.; Endicott, J. A. CDK1 Structures Reveal Conserved and Unique Features of the Essential Cell Cycle CDK. *Nature Communications 2015 6:1*, **2015**, 6 (1), 6769-. <https://doi.org/10.1038/ncomms7769>.
- [97] Yoshikawa, S.; Kukimoto-Niino, M.; Parker, L.; Handa, N.; Terada, T.; Fujimoto, T.; Terazawa, Y.; Wakiyama, M.; Sato, M.; Sano, S.; et al. Structural Basis for the Altered Drug Sensitivities of Non-Small Cell Lung Cancer-Associated Mutants of Human Epidermal Growth Factor Receptor. *Oncogene 2012 32:1*, **2012**, 32 (1), 27–38. <https://doi.org/10.1038/onc.2012.21>.
- [98] Ghosh, D.; Lo, J.; Morton, D.; Valette, D.; Xi, J.; Griswold, J.; Hubbell, S.; Egbuta, C.; Jiang, W.; An, J.; et al. Novel Aromatase Inhibitors by Structure-Guided Design. *J. Med. Chem.*, **2012**, 55 (19), 8464–8476. <https://doi.org/10.1021/JM300930N>.

- [99] Manas, E. S.; Xu, Z. B.; Unwalla, R. J.; Somers, W. S. Understanding the Selectivity of Genistein for Human Estrogen Receptor- β Using X-Ray Crystallography and Computational Methods. *Structure*, **2004**, *12* (12), 2197–2207. <https://doi.org/10.1016/j.str.2004.09.015>.
- [100] Baffert, F.; Régnier, C. H.; De Pover, A.; Pissot-Soldermann, C.; Tavares, G. A.; Blasco, F.; Brueggen, J.; Chène, P.; Drueckes, P.; Erdmann, D.; et al. Potent and Selective Inhibition of Polycythemia by the Quinoxaline JAK2 Inhibitor NVP-BSK805. *Mol. Cancer Ther.*, **2010**, *9* (7), 1945–1955. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-10-0053>.
- [101] McTigue, M.; Murray, B. W.; Chen, J. H.; Deng, Y. L.; Solowiej, J.; Kania, R. S. Molecular Conformations, Interactions, and Properties Associated with Drug Efficiency and Clinical Performance among VEGFR TK Inhibitors. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **2012**, *109* (45), 18281–18289. <https://doi.org/10.1073/PNAS.1207759109>.
- [102] Morris, G. M.; Ruth, H.; Lindstrom, W.; Sanner, M. F.; Belew, R. K.; Goodsell, D. S.; Olson, A. J. Software News and Updates AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated Docking with Selective Receptor Flexibility. *J. Comput. Chem.*, **2009**, *30* (16), 2785–2791. <https://doi.org/10.1002/JCC.21256>.
- [103] Pettersen, E. F.; Goddard, T. D.; Huang, C. C.; Couch, G. S.; Greenblatt, D. M.; Meng, E. C.; Ferrin, T. E. UCSF Chimera - A Visualization System for Exploratory Research and Analysis. *J. Comput. Chem.*, **2004**, *25* (13), 1605–1612. <https://doi.org/10.1002/JCC.20084>.
- [104] Bone, R. G. A.; Bader, R. F. W. Identifying and Analyzing Intermolecular Bonding Interactions in van Der Waals Molecules†. *Journal of Physical Chemistry*, **1996**, *100* (26), 10892–10911. <https://doi.org/10.1021/JP953512M>.
- [105] Tam, J. Z.; Palumbo, T.; Miwa, J. M.; Chen, B. Y. Analysis of Protein-Protein Interactions for Intermolecular Bond Prediction. *Molecules*, **2022**, *27* (19), 6178. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES27196178>.
- [106] Ringer, A. L.; Senenko, A.; Sherrill, C. D. Models of S/ π Interactions in Protein Structures: Comparison of the H₂S–Benzene Complex with PDB Data. *Protein Science*, **2007**, *16* (10), 2216–2223. <https://doi.org/10.1110/PS.073002307>.

- [107] Ma, J. C.; Dougherty, D. A. The Cation– π Interaction. *Chem. Rev.*, **1997**, *97* (5), 1303–1324. <https://doi.org/10.1021/CR9603744>.
- [108] Mecozzi, S.; West, A. P.; Dougherty, D. A. Cation– π Interactions in Simple Aromatics: Electrostatics Provide a Predictive Tool. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118* (9), 2307–2308. <https://doi.org/10.1021/JA9539608>.
- [109] Tian, L.; Liu, L. Z. Preparation and Cyclization of 4-Chloro-5,5-Dimethyl-3-Formyl-1,2-Oxathiolene 2,2-Dioxide. *Heteroatom Chemistry*, **2005**, *16* (3), 200–204. <https://doi.org/10.1002/HC.20094>.
- [110] Tang, X. Y.; Shi, M. Vilsmeier-Haack Reaction of 1-Cyclopropyl-2-Arylethanones. *Journal of Organic Chemistry*, **2008**, *73* (21), 8317–8320. <https://doi.org/10.1021/JO801492K>.
- [111] Poszavacz, L.; Simig, G. Synthesis of 4-Amino-5H-1,2-Oxathiole 2,2-Dioxides by Cyclization of Cyanohydrin Mesylates. New Routes to β -Amino and β -Keto Sulfonic Acids. *Journal of Organic Chemistry*, **1997**, *62* (20), 7021–7023. <https://doi.org/10.1021/JO9707242>.
- [112] Kallen, J.; Bergsdorf, C.; Arnaud, B.; Bernhard, M.; Brichet, M.; Cobos-Correa, A.; Elhajouji, A.; Freuler, F.; Galimberti, I.; Guibourdenche, C.; et al. X-Ray Structures and Feasibility Assessment of CLK2 Inhibitors for Phelan–McDermid Syndrome. *ChemMedChem*, **2018**, *13* (18), 1997–2007. <https://doi.org/10.1002/CMDC.201800344>.
- [113] Bonivento, D.; Milczek, E. M.; McDonald, G. R.; Binda, C.; Holt, A.; Edmondson, D. E.; Mattevi, A. Potentiation of Ligand Binding through Cooperative Effects in Monoamine Oxidase B. *Journal of Biological Chemistry*, **2010**, *285* (47), 36849–36856. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.169482>.
- [114] Saura, J.; Luque, J. M.; Cesura, A. M.; Prada, M. Da; Chan-Palay, V.; Huber, G.; Löffler, J.; Richards, J. G. Increased Monoamine Oxidase b Activity in Plaque-Associated Astrocytes of Alzheimer Brains Revealed by Quantitative Enzyme Radioautography. *Neuroscience*, **1994**, *62* (1), 15–30. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(94\)90311-5](https://doi.org/10.1016/0306-4522(94)90311-5).
- [115] Mallajosyula, J. K.; Chinta, S. J.; Rajagopalan, S.; Nicholls, D. G.; Andersen, J. K. Metabolic Control Analysis in a Cellular Model of Elevated MAO-B: Relevance to Parkinson’s Disease. *Neurotoxicity Research* **2009** *16*:3, **2009**, *16* (3), 186–193. <https://doi.org/10.1007/S12640-009-9032-2>.

- [116] Tan, Y. Y.; Jenner, P.; Chen, S. Di. Monoamine Oxidase-B Inhibitors for the Treatment of Parkinson's Disease: Past, Present, and Future. *J. Parkinsons Dis.*, **2022**, *12* (2), 477–493. <https://doi.org/10.3233/JPD-212976>.
- [117] Bisello, G.; Ribeiro, R. P.; Perduca, M.; Belviso, B. D.; Polverino de' Laureto, P.; Giorgetti, A.; Caliendo, R.; Bertoldi, M. Human Aromatic Amino Acid Decarboxylase Is an Asymmetric and Flexible Enzyme: Implication in Aromatic Amino Acid Decarboxylase Deficiency. *Protein Science*, **2023**, *32* (8), e4732. <https://doi.org/10.1002/PRO.4732>.
- [118] Zhu, M. Y.; Juorio, A. V. Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase: Biological Characterization and Functional Role. *General Pharmacology: The Vascular System*, **1995**, *26* (4), 681–696. [https://doi.org/10.1016/0306-3623\(94\)00223-A](https://doi.org/10.1016/0306-3623(94)00223-A).
- [119] Hadjiconstantinou, M.; Neff, N. H. Enhancing Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase Activity: Implications for L-DOPA Treatment in Parkinson's Disease. *CNS Neurosci. Ther.*, **2008**, *14* (4), 340–351. <https://doi.org/10.1111/J.1755-5949.2008.00058.X>.
- [120] Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A. NMR Chemical Shifts of Common Laboratory Solvents as Trace Impurities. *Journal of Organic Chemistry*, **1997**, *62* (21), 7512–7515. <https://doi.org/10.1021/JO971176V>.
- [121] Fulmer, G. R.; Miller, A. J. M.; Sherden, N. H.; Gottlieb, H. E.; Nudelman, A.; Stoltz, B. M.; Bercaw, J. E.; Goldberg, K. I. NMR Chemical Shifts of Trace Impurities: Common Laboratory Solvents, Organics, and Gases in Deuterated Solvents Relevant to the Organometallic Chemist. *Organometallics*, **2010**, *29* (9), 2176–2179. <https://doi.org/10.1021/OM100106E>.
- [122] Schreiber, K. C. Infrared Spectra of Sulfones and Related Compounds. *Anal. Chem.*, **2002**, *21* (10), 1168–1172. <https://doi.org/10.1021/AC60034A005>.
- [123] Korfmacher, W. A. Principles and Applications of LC-MS in New Drug Discovery. *Drug Discov. Today*, **2005**, *10* (20), 1357–1367. [https://doi.org/10.1016/S1359-6446\(05\)03620-2](https://doi.org/10.1016/S1359-6446(05)03620-2).
- [124] Bowie, J. H.; Williams, D. H.; Lawesson, S. O.; Madsen, J.; Nolde, C.; Schroll, G. Studies in Mass Spectrometry—XV : Mass Spectra of Sulfoxides and Sulphones. The Formation of C–C and C–O Bonds upon Electron Impact. *Tetrahedron*, **1966**, *22* (10), 3515–3525. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)92539-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)92539-6).

- [125] Andrade, F. J.; Shelley, J. T.; Wetze, W. C.; Webb, M. R.; Gamez, G.; Ray, S. J.; Hieftje, G. M. Atmospheric Pressure Chemical Ionization Source. 1. Ionization of Compounds in the Gas Phase. *Anal. Chem.*, **2008**, *80* (8), 2646–2653. <https://doi.org/10.1021/AC800156Y>.
- [126] Aplin, R. T.; Bailey, K. The Mass Spectra of Alkyl Sulphones. *Journal of the Chemical Society B: Physical Organic*, **1967**, No. 0, 513–516. <https://doi.org/10.1039/J29670000513>.
- [127] Frazer, J. W. SIMULTANEOUS DETERMINATION OF CARBON, HYDROGEN, AND NITROGEN. February 1, 1958.
- [128] Rittner, R. C.; Culmo, R. Simultaneous Microdetermination of Carbon, Hydrogen, and Sulfur. *Microchemical Journal*, **1966**, *11* (2), 269–276. [https://doi.org/10.1016/0026-265X\(66\)90062-2](https://doi.org/10.1016/0026-265X(66)90062-2).
- [129] Dolomanov, O. V.; Bourhis, L. J.; Gildea, R. J.; Howard, J. A. K.; Puschmann, H. OLEX2: A Complete Structure Solution, Refinement and Analysis Program. *J. Appl. Cryst.*, **2009**, *42* (2), 339–341. <https://doi.org/10.1107/S0021889808042726>.
- [130] Sheldrick, G. M. SHELXT – Integrated Space-Group and Crystal-Structure Determination. *Acta Crystallogr., Sect. A* **2015**, *71* (1), 3–8. <https://doi.org/10.1107/S2053273314026370>.
- [131] Sheldrick, G. M. Crystal Structure Refinement with SHELXL. *Acta Crystallogr., Sect. C*, **2015**, *71* (1), 3–8. <https://doi.org/10.1107/S2053229614024218>.
- [132] Prinz, H. Hill Coefficients, Dose–Response Curves and Allosteric Mechanisms. *Journal of Chemical Biology* **2009** *3:1*, **2009**, *3* (1), 37–44. <https://doi.org/10.1007/S12154-009-0029-3>.

ДОДАТОК А СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дослідження:

1. **Полюдов А.**, Гавришко Д., Добриднєв О., Омелян Т., Воловенко, Ю. Синтез і таутомерія 5,5-дизаміщених-1,2-оксатіолан-4-он 2,2-діоксидів. *Доповіді Національної академії наук України* **2023**, *5*, 57–65.
<https://doi.org/10.15407/dopovidi2023.05.057>

Внесок авторів публікації:

Полюдов А. — аналіз літературних даних, синтез сполук, підготовка первинного тексту статті, аналіз та оформлення результатів.

Гавришко Д. — синтез сполук, фізико-хімічна характеристика отриманих речовин.

Добриднєв О. — аналіз літературних даних, квантово-хімічні розрахунки, написання статті, критичний огляд та редагування.

Омелян Т. — обговорення результатів дослідження, участь у підготовці графічних матеріалів.

Воловенко Ю. — концептуалізація роботи, затвердження остаточної версії статті для публікації.

2. **Poliudov A. O.**, Dobrydnev A. V. Contemporary approaches to the synthesis of cyclic sulfonates (microreview). *Chem Heterocycl Comp.*, **2023**, *59*, 739–741
<https://doi.org/10.1007/s10593-024-03265-8> (Scopus, Q4)

Внесок авторів публікації:

Poliudov A.O. — аналіз літературних даних, написання основного тексту статті.

Dobrydnev A.V. — концептуалізація роботи, написання основного тексту статті, підготовка фінальної версії статті до публікації.

3. **Poliudov A.O.**, Havryshko D.Y., Sorokin M.D., Yatsymyrskiy A.V., Virych P.A., Shishkina S.V., Fokin A.A., Omelian T.V., Kysil A.I., Milokhov D.S., Dobrydnev A.V. Synthesis, tautomerism, and anticancer activity of 5,5-disubstituted 1,2-oxathiolan-

4-one 2,2-dioxides. *J. Mol. Struct.* **2025**, 1325, 140952.
<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2024.140952> (Scopus, Q2)

Внесок авторів публікації:

Poliudov A.O. – аналіз літературних даних, синтез досліджуваних сполуки, *in silico* дослідження, обговорення результатів дослідження, участь у підготовці графічних матеріалів, аналіз результатів спектральних досліджень та встановлення будови одержаних сполук, аналіз та оформлення результатів.

Havryshko D.Y. – синтез досліджуваних сполук, аналіз результатів спектральних досліджень та встановлення будови одержаних сполук.

Sorokin M.D. - *in silico* дослідження, участь у підготовці графічних матеріалів.

Yatsymyrskiy A.V. – проведення квантово-хімічних розрахунків кето-енольної таутомерії, участь у підготовці графічних матеріалів.

Virych P.A. – проведення біологічних досліджень *in vitro*, участь у підготовці графічних матеріалів.

Shishkina S.V. – проведення рентгеноструктурного дослідження, участь у підготовці графічних матеріалів.

Fokin A.A. – проведення та аналіз результатів квантово-хімічні розрахунків кето-енольної таутомерії, обговорення результатів дослідження, концептуалізація роботи, критичний огляд та редагування.

Omelian T.V. - аналіз літературних даних, обговорення результатів дослідження, участь у підготовці графічних матеріалів.

Kysil A.I. - обговорення результатів дослідження, аналіз результатів спектральних досліджень та встановлення будови одержаних сполук.

Milokhov D.S. - обговорення результатів дослідження, аналіз результатів спектральних досліджень та встановлення будови одержаних сполук.

Dobrydnev A.V. – аналіз літературних даних, проведення та аналіз результатів квантово-хімічні розрахунків кето-енольної таутомерії, участь у підготовці графічних матеріалів, написання основного тексту, аналіз та оформлення результатів.

4. **Poliudov A.O.**, Havryshko D.Y., Krasilov D.I., Sorokin M.D., Milokhov D.S., Virych P.A., Virych P.A., Omelian T.V., Kysil A.I., Dobrydnev A.V.. Exploring the reactivity of 5,5-dimethyl-1,2-oxathiolan-4-one 2,2-dioxide and their spirocyclopropyl counterpart, *Tetrahedron* **2025**, *181*, 134684, <https://doi.org/10.1016/j.tet.2025.134684> (Scopus, Q3)

Внесок авторів публікації:

Poliudov A.O. – аналіз літературних даних, синтез та очистка досліджуваних сполуки, *in silico* дослідження, обговорення результатів дослідження, участь у підготовці графічних матеріалів, аналіз результатів спектральних досліджень та встановлення будови одержаних сполук, аналіз та оформлення результатів.

Havryshko D.Y. – синтез та очистка досліджуваних сполук, аналіз результатів спектральних досліджень та встановлення будови одержаних сполук.

Krasilov D.I. – очистка синтезованих речовин, обговорення результатів дослідження.

Sorokin M.D. - *in silico* дослідження, участь у підготовці графічних матеріалів.

Milokhov D.S. - обговорення результатів дослідження, аналіз результатів спектральних досліджень та встановлення будови одержаних сполук.

Virych P.A. – проведення біологічних досліджень *in vitro*, участь у підготовці графічних матеріалів.

Virych P.A. – обговорення результатів дослідження, участь у підготовці графічних матеріалів.

Omelian T.V. - обговорення результатів дослідження, аналіз результатів спектральних досліджень та встановлення будови одержаних сполук.

Kysil A.I. - обговорення результатів дослідження, аналіз результатів спектральних досліджень та встановлення будови одержаних сполук.

Dobrydnev A.V. – проведення та аналіз результатів квантово-хімічні розрахунків, написання основного тексту, аналіз та оформлення результатів, концептуалізація роботи.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. Poliudov A., Dobrydnev A.V. SULTONES – PERSPECTIVE SUBSTANCES IN ORGANIC SYNTHESIS. *III Міжнар. науково-теоретична конф. «ADVANCED DISCOVERIES OF MODERN SCIENCE: EXPERIENCE, APPROACHES AND INNOVATIONS»* (Амстердам, Нідерланди) **2023**, <https://doi.org/10.36074/scientia-20.01.2023>
6. Полюдов А. О., Гавришко Д. Ю., Добриднєв О. В. Сультони як перспективні субстрати в органічній хімії. *XXIV Міжнар. конф. студ., аспір. та молодих вчених «Сучасні проблеми хімії»* (Київ, Україна) **2023**, 108.
7. Полюдов А. О., Гавришко Д. Ю., Добриднєв О. В. Синтез нових 5,5-дизаміщених кетосультонів. *XIX Наук. конф. «Львівські хімічні читання – 2023»* (Львів, Україна) **2023**, О56.
8. Полюдов А. О., Гавришко Д. Ю., Добриднєв О. В. Синтез і таутомерія нових 5,5-дизаміщених β -кетогамма-сультонів. *XXII Наук. молодіжна конф. «Проблеми та досягнення сучасної хімії»* (Одеса, Україна) **2023**, 21.
9. Poliudov A., Havryshko D., Fokin A., Dobrydnev A. Synthesis and tautomerism of 5,5-disubstituted-1,2-oxathiolane-4-one 2,2-dioxides. *Міжнар. конф. з хімії, хімічної технології та екології* (Київ, Україна) **2023**, 73.
10. Полюдов А. О., Гавришко Д. Ю., Добриднєв О. В. Синтез та властивості 1,2-оксатіолан-4-он 2,2-діоксидів. *XI Міжнар. науково-практ. інтернет-конф. «Хімія і сучасні технології»* (Дніпро, Україна) **2023**, 72–73.
11. Полюдов А. О., Гавришко Д. Ю., Омелян Т. В., Добриднєв О. В. Вплив напруженого спіроциклічного замісника на реакційну здатність β -кетогамма-сультонів. *VIII Всеукр. наук. конф. «Актуальні задачі хімії: дослідження та перспективи»* (Житомир, Україна) **2024**, 232.
12. Poliudov A. O., Sorokin M. D., Virych P. A., Dobrydnev A. V. Synthesis and anti-cancer activity of spirocyclic β -keto- γ -sultones. *XXV Міжнар. конф. студ., аспір. та молодих вчених «Сучасні проблеми хімії»* (Київ, Україна) **2024**, 162.
13. Poliudov A. O., Omelian T. V., Havryshko D. Yu., Dobrydnev A. V. The influence of strained spirocyclic substituent on the reactivity of β -functionalized γ -

sultones. *XXVI Ukr. конф. з органічної та біоорганічної хімії* (Ужгород, Україна) **2024**, 3-12.

ДОДАТОК Б Квантово-хімічні розрахунки методом ТФГ в рамках дослідження

ТФГ розрахунки були виконані з використанням програмного забезпечення ORCA 5.0.3 та програми Avogadro1.2.0 для візуалізації.

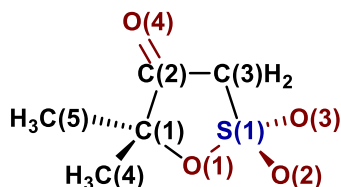


Рисунок Б.1 – Молекулярне представлення нумерації атомів сульфону

Таблиця Б.1 – Порівняльна оцінка експериментальних та розрахованих міжатомних довжин (Å) в структурі β-кето-γ-сульфону **2.1** (нумерація атомів наведена нижче).

№	Зв'язок	РСА	Рівень теорії					
			PBE0 QZVP	CAM- B3LYP QZVP	SCS- MP2 TZVP	M06-2X QZVP	TPSSh	
							QZVP	cc-pV5Z
1	C(1)–O(1)	1,482	1,452	1,457	1,460	1,453	1,470	1,470
2	C(1)–C(2)	1,531	1,535	1,535	1,539	1,537	1,540	1,540

3	C(2)–C(3)	1,512	1,518	1,518	1,527	1,522	1,526	1,525
4	C(3)–S(1)	1,762	1,775	1,778	1,804	1,776	1,790	1,790
5	S(1)–O(1)	1,583	1,592	1,590	1,651	1,590	1,608	1,609
6	C(1)–C(4)	1,516	1,517	1,518	1,524	1,518	1,526	1,525
7	C(1)–C(5)	1,514	1,516	1,516	1,523	1,519	1,525	1,525
8	C(2)–O(4)	1,195	1,194	1,193	1,209	1,192	1,202	1,202
9	S(1)–O(2)	1,427	1,425	1,423	1,461	1,424	1,435	1,435
10	S(1)–O(3)	1,420	1,418	1,416	1,453	1,416	1,427	1,428

Таблиця Б.2 – Розраховані енергії та термодинамічні параметри (в Гартрі) для досліджуваних сполук методом PBE0 QZVP.

Сполука	Повна ентальпія	Електронна енергія	Повна теплова енергія	Фінальна вільна енергія Гіббса
пропан	–118,92954820	–119,03834903	–118,93049241	–118,96070542
циклопропан	–117,71355105	–117,79935825	–117,71449526	–117,74212669
циклобутан	–156,96642491	–157,08246538	–156,96736912	–156,99757792

циклопентан	–196,24858852	–196,39461188	–196,24953273	–196,28090632
циклогексан	–235,50750695	–235,68450055	–235,50845116	–235,54292532
3a	–893,85418346	–894,00057571	–893,85512767	–893,89933778
3b	–892,63773447	–892,76106853	–892,63867868	–892,68082763
3c	–931,89431356	–932,04802843	–931,89525777	–931,93957005
3d	–971,17171975	–971,35639458	–971,17266396	–971,21945412
3e	–	–	–	–1010,48183584
	1010,43290168	1010,64774690	1010,43384589	
4a	–893,84130837	–893,98844227	–893,84225258	–893,88643993
4b	–892,62188824	–892,74585332	–892,62283245	–892,66510997
4c	–931,88097309	–932,03532022	–931,88191730	–931,92630587
4d	–971,16122457	–971,34633619	–971,16216878	–971,20895492
4e	–	–	–	–1010,46901090
	1010,41982048	1010,63544436	1010,42076469	
3a (SMD				
модель,	–893,87665917	–894,02256631	–893,87760338	–893,92195538
ДМСО)				
3b (SMD				
модель,	–892,66051499	–892,78352837	–892,66145920	–892,70357493
ДМСО)				
3c (SMD				
модель,	–931,91718279	–932,07053491	–931,91812700	–931,96249628
ДМСО)				
3d (SMD				
модель,	–971,19496953	–971,37919556	–971,19591374	–971,24329903
ДМСО)				

3e (SMD	—	—	—	
модель,				–1010,50572986
DMCO)	1010,45671514	1010,67089546	1010,45765934	
4a (SMD				
модель,	–893,86535470	–894,01191474	–893,86629891	–893,91044948
DMCO)				
4b (SMD				
модель,	–892,64643404	–892,76987755	–892,64737825	–892,68955498
DMCO)				
4c (SMD				
модель,	–931,90564205	–932,05946303	–931,90658626	–931,95101411
DMCO)				
4d (SMD				
модель,	–971,18614000	–971,37061643	–971,18708421	–971,23373266
DMCO)				
4e (SMD	—	—	—	
модель,				–1010,49460600
DMCO)	1010,44546822	1010,66024088	1010,44641243	
3a•H₂O				
(SMD модель,	–970,24887413	–970,42034011	–970,24981834	–970,29930744
DMCO)				
3b•H₂O				
(SMD модель,	–969,03152445	–969,18203865	–969,03246866	–969,08349288
DMCO)				
3c•H₂O				
(SMD модель,	—	—	—	–1008,34071859
DMCO)	1008,28897046	1008,46879288	1008,28991466	

3d•H₂O	—	—	—	
(SMD модель, ДМСO)	1047,56955922	1047,78017566	1047,57050343	–1047,62329259
3e•H₂O	—	—	—	
(SMD модель, ДМСO)	1086,82739290	1087,06908492	1086,82833711	–1086,88482923
4a•H₂O				
(SMD модель, ДМСO)	–970,24387494	–970,41782741	–970,24481915	–970,29671305
4b•H₂O				
(SMD модель, ДМСO)	–969,02590943	–969,17593008	–969,02685364	–969,07491628
4c•H₂O	—	—	—	
(SMD модель, ДМСO)	1008,28485004	1008,46517458	1008,28579425	–1008,33594186
4d•H₂O	—	—	—	
(SMD модель, ДМСO)	1047,56422259	1047,77632859	1047,56516680	–1047,61984258
4e•H₂O	—	—	—	
(SMD модель, ДМСO)	1086,82372996	1087,06583464	1086,82467417	–1086,88129834
3a•DMSO	—	—	—	
(SMD модель, ДМСO)	1446,80002943	1447,03214474	1446,80097364	–1446,85813421
3b•DMSO	—	—	—	
(SMD модель, ДМСO)	1445,58322868	1445,79302780	1445,58417289	–1445,64231010

3c•DMSO	—	—	—	
(SMD модель, ДМСО)	1484,83990603	1485,08018517	1484,84085024	–1484,89988703
3d•DMSO	—	—	—	
(SMD модель, ДМСО)	1524,11839506	1524,38842614	1524,11933927	–1524,17934545
3e•DMSO	—	—	—	
(SMD модель, ДМСО)	1563,37564457	1563,67770432	1563,37658878	–1563,44160650
4a•DMSO	—	—	—	
(SMD модель, ДМСО)	1446,80360402	1447,03653698	1446,80454823	–1446,86349807
4b•DMSO	—	—	—	
(SMD модель, ДМСО)	1445,58389878	1445,79488490	1445,58484299	–1445,64249024
4c•DMSO	—	—	—	
(SMD модель, ДМСО)	1484,84203729	1485,08224990	1484,84298150	–1484,90152866
4d•DMSO	—	—	—	
(SMD модель, ДМСО)	1524,12453599	1524,39476241	1524,12548020	–1524,18450626
4e•DMSO	—	—	—	
(SMD модель, ДМСО)	1563,38219424	1563,68436098	1563,38313845	–1563,44757033

Таблиця Б.3 – Розраховані енергії та термодинамічні параметри (в Гартрі) для досліджуваних сполук методом PBE0 QZVP. (SMD модель: толуен)

Сполука	Total Enthalpy	Electronic energy	Total thermal energy	Final Gibbs free energy
16a	–1085,61495087	–1085,83305432	–1085,61589508	–1085,67042591
17a	–1085,60256380	–1085,82073081	–1085,60350801	–1085,65897516
16b	–1084,39816459	–1084,59324114	–1084,39910880	–1084,45161393
17b	–1084,38621164	–1084,58130916	–1084,38715585	–1084,43978019

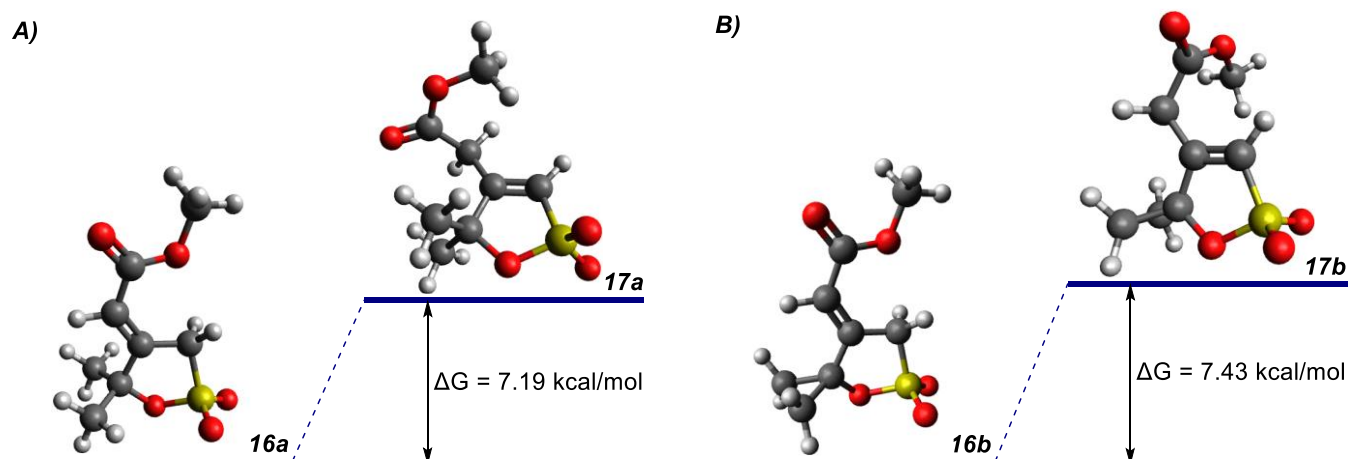


Рисунок Б.2 — Профіль вільної енергії Гіббса та оптимізовані геометрії ізомерів **16a**, **17a** (А) та **16b**, **17a** (Б) на рівні теорії PBE0/QZVP (модель SMD: толуол)

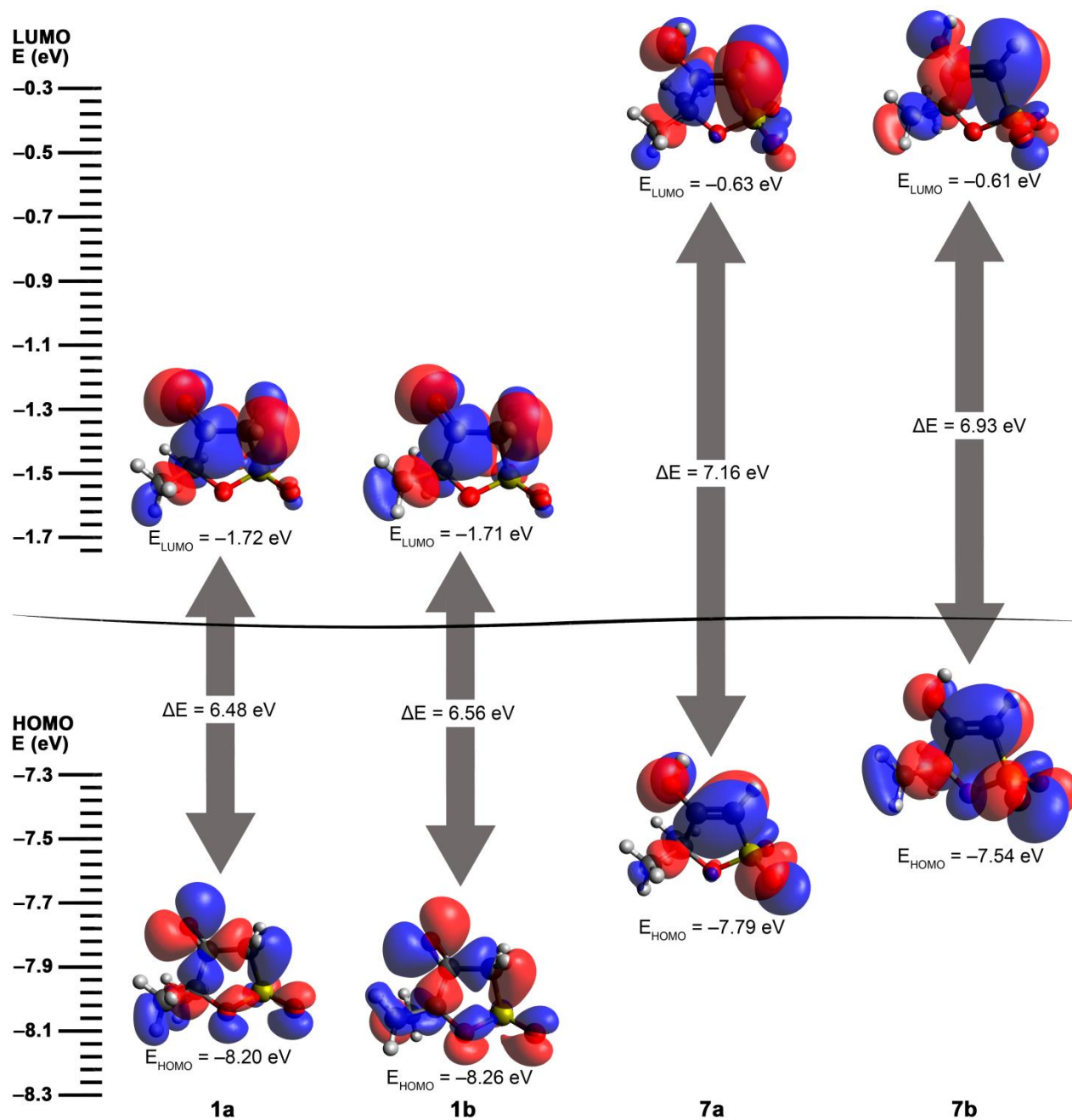
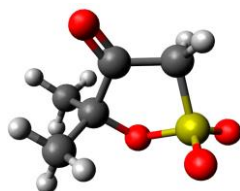
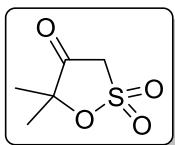


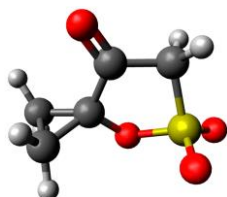
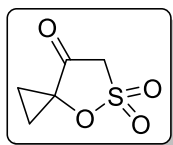
Рисунок Б.3 — Графічне зображення розрахованих фронтальних молекулярних орбіталей та енергетичної щілини HOMO–LUMO для β -кето γ -сультонів **1a,b** та β -еноло γ -сультонів **7a,b** на рівні теорії PBE0/QZVP.

Декартові координати оптимізованих структур досліджуваних сполук та сольватів, розраховані на рівні теорії PBE0/QZVP

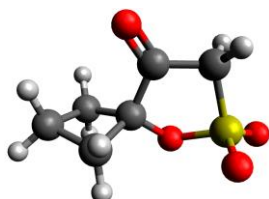
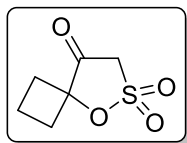
3a



C	1.00173270595451	0.03584803880282	0.35169317769787
C	2.50141870511968	0.00415088782855	0.13240936923534
O	3.00400932207239	-1.17385555153288	0.81691144358685
C	2.87526701578617	-0.02931246057894	-1.33761264373038
C	3.16042539543688	1.19891674538343	0.83628938873169
C	4.11253704055050	0.73347061322849	1.92225993311963
S	4.43605129980334	-0.95422451810241	1.47626182850919
O	4.51442193961886	-1.82993621076159	2.58872449361449
O	5.44594660344604	-0.96199227946475	0.47073059079493
O	2.93810688831796	2.33889736031577	0.55899204746242
H	0.54326398740861	-0.83245754607523	-0.12041243444671
H	0.59390189545789	0.94176697831302	-0.09477949613928
H	0.75659686907678	0.02481957995855	1.41359812355369
H	2.38981001698674	-0.88116769595552	-1.81349730844097
H	3.95230882826530	-0.12255276909169	-1.46612743674676
H	2.53592427080721	0.88793283997524	-1.81727278872719
H	3.60975736452177	0.74391587573768	2.89110239996590
H	5.02378985136933	1.32348011201944	1.95774931195928

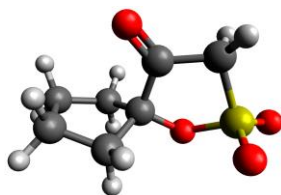
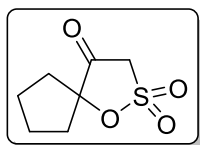
3b

O	1.25474179324638	0.05605048557457	-0.27625886395397
S	2.66901318929547	0.14377613531496	-0.24552681390423
C	3.45519171107720	-1.25022400541181	0.53229406020823
C	4.58352411000329	-0.61202889038628	1.32954060072120
C	4.31734236510865	0.84585148768013	1.46862845546075
C	5.44186969513267	1.82743846573191	1.31448232525746
C	4.79690760518871	1.62808363840689	2.64374331880643
O	3.03609328923852	1.15210826039249	0.95196596838425
O	5.54189897114407	-1.18706075416307	1.75804231286960
O	3.41354544084819	0.49066271826391	-1.40742250794242
H	3.81934664794499	-1.95981224739239	-0.20521144496044
H	2.73642187135124	-1.72302615233541	1.20318282471983
H	5.19800410675620	2.72249647723411	0.75976007836147
H	6.42426022111216	1.40840106196238	1.14474736534937
H	4.12246189230297	2.39364792426512	3.00118123090854
H	5.32954709024926	1.06666539486251	3.39949108971391

3c

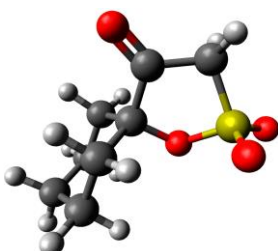
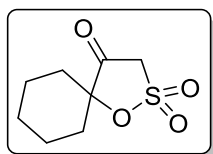
O	1.09821543799843	0.21616980027795	-0.25092659817259
S	2.49670833136919	-0.01865777193522	-0.26464195167100
C	3.43193121815902	1.20557613815264	0.61957869975319
C	4.47201350527697	0.38493424637169	1.36638089858935
C	4.12822162960031	-1.09540726553122	1.30460968671106
C	5.21559020366894	-1.94577285907523	0.61120849310588
C	5.71392009007553	-2.36180388180297	2.00762676940289
C	4.37622274537301	-1.87581229291876	2.60031239857295
O	2.78892547479642	-1.17140251108681	0.80332611748549
O	5.42726064787296	0.84043134279310	1.92200722128424
O	3.18163933171321	-0.31481713881395	-1.47781774049788
H	2.77259807323013	1.71021802668435	1.32693915283383
H	3.88557826296961	1.92448648401261	-0.05743093534652
H	5.90081835877402	-1.42780305849747	-0.05650842775996
H	4.73571824176230	-2.76296882249370	0.07410376153541
H	6.54862313747154	-1.74940455750909	2.34164609886247
H	5.95822187946715	-3.41241947770974	2.14731651472458
H	4.40082770716097	-1.29311197317276	3.51921191167179
H	3.64386572326026	-2.67706442774541	2.68795792891484

3d



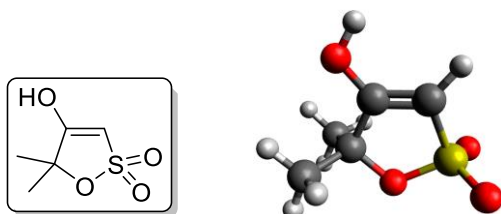
O	0.79733011341591	-0.10881212589182	-0.42669742823473
S	2.12291423427177	0.10273846724327	0.05163884277474
C	2.74611181003659	1.59464847639039	-0.67939886206564
C	3.25341273030557	1.13489603006161	-2.03651965076428
C	3.39225402287356	-0.38496037076042	-2.08206414810383
C	2.46015983118220	-1.01396963676997	-3.12208831943593
C	3.22778487799435	-0.89638941767040	-4.43715014748100
C	4.72510345501061	-0.86198274173317	-4.05833385895405
C	4.78344988796576	-0.83385397403681	-2.52696059605895
O	3.14376996067589	-0.83745167518446	-0.73440713029924
O	3.51281246400061	1.86601638774663	-2.94657197385277
O	2.42647842160631	-0.02332330268350	1.43160448204369
H	3.57707298314054	1.95883703618259	-0.07330278206333
H	1.97351009453927	2.35382840370994	-0.76289042488016
H	1.47179158108002	-0.55704575172234	-3.14315437709455
H	2.33257950331756	-2.05696681671441	-2.82397906939114
H	2.95523466333498	0.02503708289302	-4.95023538269292
H	2.98613884644534	-1.72050548106738	-5.10779464444315
H	5.19765951185843	0.02505605801978	-4.47699560770629
H	5.26554855439593	-1.72548304687405	-4.44544638705865
H	5.57405318461927	-0.19447483769735	-2.13441368194358
H	4.93289926792945	-1.83317876344113	-2.11486885229421

3e



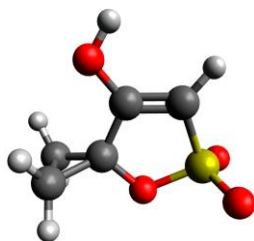
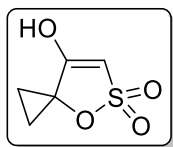
O	1.37022620026891	0.38379096247043	1.02142247052756
S	2.70109890652311	0.28633041753341	0.53961555584488
C	2.84561713046594	-0.66582649232685	-0.95208197135893
C	4.11562839158954	-1.46901476844145	-0.73560965059324
C	4.51030261501213	-1.49293332311376	0.74147219563044
C	5.85087916494631	-0.79433274725529	0.95750873849550
C	6.29304152307864	-0.87125599612285	2.41169199299469
C	6.33609397650294	-2.30857398638722	2.90926080414699
C	4.99053985248714	-2.99298690671543	2.71641133877924
C	4.53271293678144	-2.92391784653886	1.26636620443283
O	3.44059822409507	-0.79629363511114	1.43993902038170
O	4.73009538717816	-2.01993652159644	-1.59994194805153
O	3.51085802901490	1.45216648990744	0.41004559207011
H	2.90334561881803	-0.02940264990108	-1.83057261318165
H	1.98661538522692	-1.33549961695668	-1.01996551185816
H	5.77765727205486	0.24218391166219	0.62568049336205
H	6.57467736565270	-1.29665697168052	0.31003472270287
H	5.60275642763532	-0.28901346017199	3.02833568130306
H	7.27274563299407	-0.39960499186304	2.51018371571192
H	6.62307324417717	-2.33471564712376	3.96250154390139
H	7.10780512877741	-2.86035263655883	2.36078807104354
H	4.24139107849285	-2.51649315807358	3.35453673052464

H	5.04318381668710	-4.03957435329372	3.02368060736682
H	3.54205773998498	-3.36853368252352	1.14787823153701
H	5.21796895155422	-3.48100238981745	0.62220798428624

4a

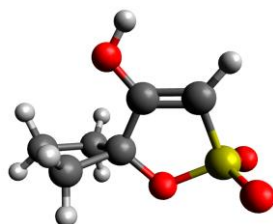
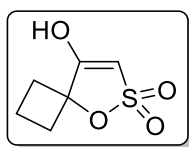
C	0.98161228766776	0.25436639931468	-0.23368949973131
C	2.44058879124240	0.07528958326730	0.14243936398987
O	2.55085189835956	-1.15407970911787	0.88556945543955
C	3.35006244631732	0.00660858723517	-1.07430989823224
C	2.90680157474390	1.14449779989648	1.09997336621065
O	2.77290516888154	2.39856379672909	0.66255770834624
C	3.41092903894884	0.69526581973671	2.24332845652945
S	3.40406635879727	-1.03884764959665	2.23512217152082
O	2.63130881094900	-1.58792097913549	3.29624575925786
O	4.71737794965942	-1.54958689532172	2.01465697668572
H	0.66693795485929	-0.57114262089102	-0.87106924352673
H	0.85053720219951	1.18819083205812	-0.77933885459547
H	0.35313668311921	0.27054912937561	0.65573455296926
H	3.01135748464125	-0.78850583648642	-1.73771528219801
H	4.37524660335297	-0.20332929018438	-0.77118384010132
H	3.32363942156620	0.95160492366082	-1.61656264794677
H	3.12444926391653	3.01744508923633	1.30697650300335
H	3.83590106077791	1.23761102022323	3.07278495237903

4b



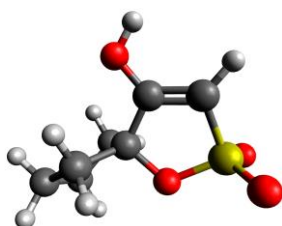
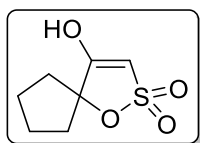
O	0.95531682409337	-0.18710399689325	-0.00639895417708
S	2.36651579117881	-0.06709008938526	0.13414397406912
C	2.99269531593512	1.26341585920473	-0.78261689663647
C	3.71890549976155	0.80360555985143	-1.80045114210544
O	4.37088493024053	1.46969989819900	-2.75504078736938
C	3.79460567607996	-0.66441130967945	-1.86020757331178
C	5.02110107157501	-1.39258940464489	-2.29933670167293
C	3.78546653175396	-1.41712058901930	-3.15032726593296
O	3.07012220830087	-1.19632427795263	-0.77891740714127
O	2.92966200923573	-0.13726983238510	1.43938195566076
H	2.76126485354942	2.27800405161777	-0.50190560639170
H	4.26138311589228	2.41593819937831	-2.63778179594565
H	5.25942078687687	-2.28208728967031	-1.73329236919636
H	5.86445126179422	-0.79971343259128	-2.62502011542115
H	3.19589057455179	-2.32306653400575	-3.15645220234952
H	3.77410354918048	-0.84046681202403	-4.06489711207817

4c



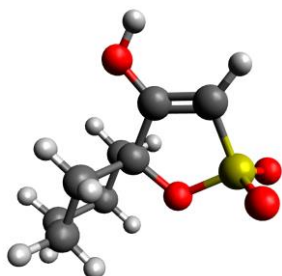
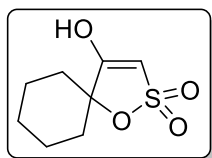
O	0.97998337465134	0.12085070809510	-0.62682563064293
S	2.19500948167426	-0.14239398450546	0.06766566353594
C	3.14704725362956	-1.33778385374255	-0.74940937147503
C	4.21669474452289	-0.76188125584932	-1.28788759736192
O	5.19823076896597	-1.30675401252553	-2.01174695610851
C	4.32458051528515	0.71181925780689	-1.05044819955354
C	5.69485567493643	1.21318178515520	-0.55539771548984
C	6.00042743108662	1.69963490117199	-1.98553507146873
C	4.50175106668185	1.57063802742129	-2.32052270024035
O	3.22370360695287	1.05569513652226	-0.22076259702564
O	2.14586401434969	-0.36554161458742	1.47274355234132
H	2.82609383819454	-2.36678825185083	-0.78023143004658
H	5.04251934141466	-2.24642402334209	-2.13180106793534
H	6.35655382457192	0.47722732378906	-0.10222917255700
H	5.53793142778685	2.03697489910075	0.13911390242688
H	6.60786271700139	0.98743543629882	-2.54003739201646
H	6.43812403335394	2.69084600247531	-2.08063446093236
H	4.21620830703201	1.11790966864925	-3.26844922543085
H	3.96304857790804	2.50801384991728	-2.19055453001905

4d



O	1.01704225137567	-0.09216076372914	-0.02795926341661
S	2.43676349763062	0.03480297878231	0.00796420816067
C	3.12985482990772	-0.32166047859757	-1.54085963213964
C	3.52949240922081	0.80710360615632	-2.11691142454057
O	4.07301683190968	0.99714187345853	-3.32179975099816
C	3.31761604979392	2.05096176479628	-1.30497911870338
C	2.29909136688638	3.02055613808313	-1.90967208733407
C	2.62902994560805	4.34058900841636	-1.22724309427070
C	4.15663671803303	4.36600551336060	-1.25003720326715
C	4.58414759928814	2.89878282700304	-1.07218317630687
O	2.83418032778294	1.58421279888766	-0.02945552370712
O	3.14543870414442	-0.57726488992275	1.08015257263496
H	3.14421825091522	-1.33174894459845	-1.91794139716141
H	4.14232996315243	0.16380020221421	-3.79322313625919
H	1.28087058108541	2.66353268846545	-1.76031145458577
H	2.48829624891017	3.09573153104746	-2.98398818839120
H	2.26072743706317	4.32409313406657	-0.19931712245738
H	2.18025933614184	5.19931106079127	-1.72633877771152
H	4.58032954602847	5.01370822941655	-0.48316068102053
H	4.50369380521503	4.74063386229313	-2.21544565830328
H	4.95007108132381	2.68783893918852	-0.06881346144451
H	5.36709321858304	2.61633892042051	-1.77498662877658

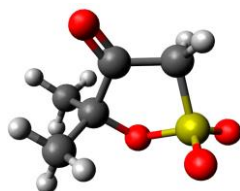
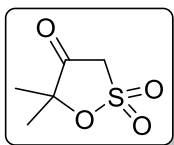
4e



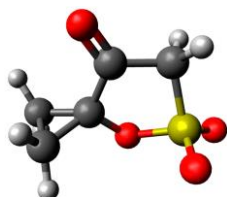
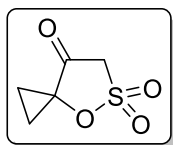
O	1.06126328715109	-0.18738305209073	0.33912986483845
S	2.47885958471074	-0.04531530196796	0.32640488477285
C	3.06653961502993	0.36072376173707	-1.25256617081132
C	3.78189879308139	-0.64851287366430	-1.73680364083827
O	4.41128859554848	-0.75502458984647	-2.90954409816679
C	3.90910792880423	-1.83979191807899	-0.82767343310502
C	5.36142632758119	-2.06456534697892	-0.41077705036818
C	5.50320074049842	-3.27413638785470	0.50216136204279
C	4.90412106960933	-4.52312216775173	-0.12879766471616
C	3.44955284370451	-4.29649805332120	-0.51725910686311
C	3.29941271009986	-3.09645771675309	-1.44255413235711
O	3.14224040988250	-1.49881177715101	0.34462475521844
O	3.09019454342045	0.74491794084626	1.34206953134969
H	2.83351143195441	1.31551056997097	-1.69672947492219
H	4.28821828481874	0.04249213333325	-3.42976606237891
H	5.73044733609344	-1.15918926423285	0.07532392163432
H	5.94745444296517	-2.20973958445534	-1.32259324928066
H	5.00234104118568	-3.06567901363130	1.45114149352089
H	6.55960519730317	-3.42751658479882	0.73190094111713
H	4.98110988078511	-5.36568150442550	0.56153363146244
H	5.48100505196244	-4.79510459547930	-1.02021667896078
H	2.85112110845827	-4.13034990894757	0.38233753513175

H	3.03948375830841	-5.18149869955035	-1.00788108519517
H	2.24872937609726	-2.90238422289337	-1.66722461304761
H	3.80999664094570	-3.28527184201406	-2.39085146007747

3a (SMD модель, DMSO як розчинник)

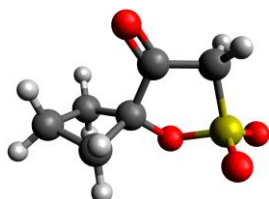
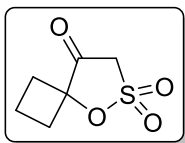


C	1.01323421654333	0.03289676464170	0.36540751403798
C	2.50624136730845	0.01663840732839	0.11814224921178
O	3.03007162591121	-1.17801452568464	0.78440263913921
C	2.85986859107953	-0.01526570216256	-1.35347633953557
C	3.17809337198939	1.19975547777837	0.82594816194991
C	4.10775228686173	0.72971004544483	1.92371112142108
S	4.42954103222519	-0.95207441419134	1.48610802510799
O	4.48318389353521	-1.84411112581041	2.59572601740726
O	5.47913995972337	-0.99513066967871	0.51653778681913
O	2.97642055175366	2.34519005123374	0.54480767661990
H	0.56058485319856	-0.85654578429718	-0.07297787978853
H	0.58001472714122	0.91239059664820	-0.10998239808445
H	0.78640335925786	0.06101788961920	1.43149600735385
H	2.39755671543810	-0.88702297088023	-1.81693293187719
H	3.93782229115654	-0.06240946997405	-1.50461798819728
H	2.47606155199731	0.88126231577176	-1.83896238324058
H	3.57218548328527	0.74419612944275	2.87701458673961
H	5.02109412159403	1.31521698477018	1.99466813491590

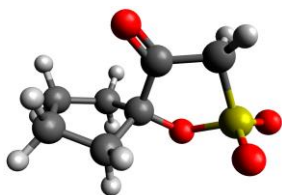
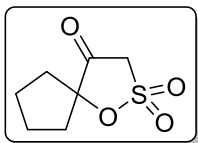
3b (SMD модель, DMSO як розчинник)

O	1.24374440886406	0.06164647354762	-0.25301999249364
S	2.66546128850740	0.13068913362418	-0.24470225387944
C	3.45850804290571	-1.24892235031337	0.53348492117607
C	4.59494280941826	-0.60661479089799	1.30711921168875
C	4.33602645884751	0.84906527051431	1.45276002274330
C	5.46036798659855	1.83565187544802	1.33573001396425
C	4.78566008145264	1.62290236938537	2.64564665076762
O	3.05879732186118	1.16661746836126	0.90833144144207
O	5.55818155192192	-1.18657346865691	1.72582502235209
O	3.35750021935569	0.46115236593373	-1.44883701067930
H	3.79655371939189	-1.98033450611887	-0.19688217190217
H	2.75352981982556	-1.70625651357953	1.23292011643738
H	5.22741129957864	2.74003453764942	0.79000411470294
H	6.44745894144033	1.42115954260797	1.17892771751086
H	4.10131908731366	2.38624746172468	2.99101346916634
H	5.29470696271694	1.05656513077011	3.41431872700286

3c (SMD модель, DMSO як розчинник)

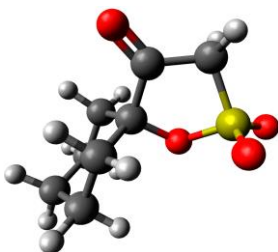
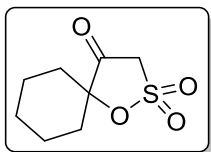


O	1.07747517387868	0.20756626249018	-0.20932206328243
S	2.48585763396883	-0.00004098587307	-0.25767195746664
C	3.42730171103412	1.20621666573268	0.62720966634185
C	4.48561212481423	0.38218279452845	1.33388672486034
C	4.14965654701809	-1.09953614023499	1.28146150384396
C	5.24485640693073	-1.96204529261647	0.62082085213294
C	5.71324172864176	-2.36490262097035	2.03089336522641
C	4.36720691256248	-1.86579604372578	2.59075257452232
O	2.81247530209629	-1.18575048201975	0.74973033607876
O	5.45548502317137	0.84020946574440	1.86600555863403
O	3.10936599288831	-0.25535808675990	-1.51701994460439
H	2.78293600961283	1.68788492388658	1.36690664657136
H	3.85243685691995	1.95080400579016	-0.04253843731924
H	5.94445974976392	-1.45364352243165	-0.04006842236966
H	4.77568006858994	-2.79131595510167	0.09216472313338
H	6.55001672051062	-1.76048552368285	2.37503965795041
H	5.94067849812651	-3.41756584387820	2.18361771150169
H	4.36676062709685	-1.27421032351058	3.50436042120173
H	3.63539691237444	-2.66884329736717	2.66867108304319

3d (SMD модель, DMSO як розчинник)

O	0.78498956814566	-0.11513507504696	-0.32053293942071
S	2.14238438092733	0.10507579214491	0.06996111757492
C	2.73617807497287	1.59268071775076	-0.67630333671008
C	3.23013646320026	1.13916849020438	-2.03594253641149
C	3.37824683710576	-0.37697796007393	-2.09888728598295
C	2.45541201431680	-0.99891049483708	-3.14988789106370
C	3.24563019834431	-0.90280445299503	-4.45353632066477
C	4.73631909433673	-0.87235367589282	-4.05340410055436
C	4.77520725817206	-0.82582171546018	-2.52266229810514
O	3.11091109033669	-0.84820058456892	-0.75034207318154
O	3.47645537514856	1.87954315821085	-2.94473107286576
O	2.49351096002953	-0.03760213953249	1.44410105880296
H	3.57973067251644	1.96717750731661	-0.09053863711474
H	1.95897906578870	2.35087137460569	-0.74007521534426
H	1.47698280290117	-0.52149915517115	-3.19712985437359
H	2.30901537815281	-2.03979581568678	-2.85414857647614
H	2.98275449249079	0.00935828598591	-4.98860134563948
H	3.00931010622589	-1.73907060167409	-5.11117248058873
H	5.22670434598771	0.00143337480390	-4.48055520950431
H	5.27261774529106	-1.74847215905288	-4.41738410321216
H	5.55784186533918	-0.18172227513026	-2.12180127783195
H	4.91875221026960	-1.82428259590045	-2.10645562133198

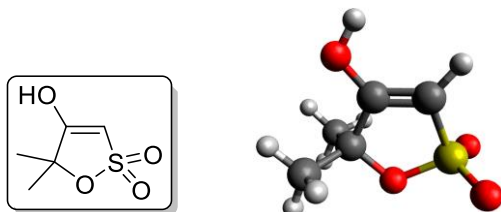
3e (SMD модель, DMSO як розчинник)



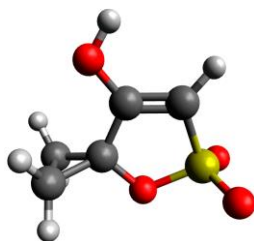
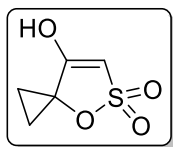
O	1.35835932586164	0.34915450837184	1.03773080477845
S	2.69160834049801	0.27379195010520	0.53954906351976
C	2.85014466071509	-0.66281277083303	-0.95174025538075
C	4.11850471134787	-1.46091790336104	-0.73761203839580
C	4.52274829575869	-1.49210198469532	0.73515834165658
C	5.86581801113362	-0.80235463046181	0.95206172364366
C	6.30197088574964	-0.87328799809046	2.40802463199426
C	6.32949689465063	-2.30773169924313	2.91390293161758
C	4.98247684966459	-2.98730798981032	2.71674954510778
C	4.52872615373493	-2.91962430126664	1.26579245497864
O	3.45855761744752	-0.77413373753345	1.44218729414878
O	4.72899776299111	-2.01148836294365	-1.60821846118485
O	3.45103759613623	1.48002402159692	0.42772577689927
H	2.89356814986875	-0.02193641992281	-1.82958303324936
H	2.00070598935356	-1.34702091700539	-1.02695243012770
H	5.80892387936613	0.23103799956145	0.60623129462204
H	6.59044843272780	-1.31842094891809	0.31718646754751
H	5.61911707470997	-0.27897996428394	3.02239747203192
H	7.28792662641355	-0.41343641988636	2.50241651418563
H	6.60823322719746	-2.32790363764584	3.96993601742937
H	7.10018220937435	-2.86643454835008	2.37163533497652
H	4.23337589564585	-2.51328275006912	3.35752741091083

H	5.03376113998959	-4.03531818187348	3.01979447704157
H	3.53711192563022	-3.35898945153725	1.13731916024263
H	5.21916834403303	-3.48197386190420	0.63216950100564

4a (SMD модель, DMSO як розчинник)

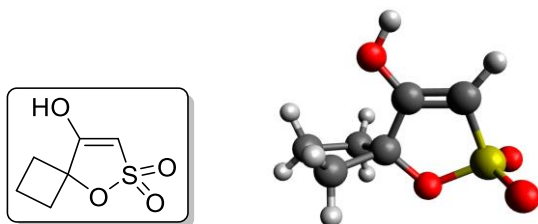


C	0.98989529490612	0.23671298521474	-0.21865589593715
C	2.45587895779881	0.08138066264829	0.12795402483570
O	2.60593688258195	-1.16389914696883	0.86659842460009
C	3.34024430387920	0.02822950984758	-1.10337903256676
C	2.92610153387678	1.14269921432781	1.09125943221337
O	2.80327986537449	2.39271614685382	0.66728607161163
C	3.42275217909190	0.69249524439159	2.24240676982112
S	3.38340508545065	-1.02658731734041	2.24566592282208
O	2.55876001282252	-1.56733346691923	3.28327162167828
O	4.69013521296592	-1.59888535474508	2.11215236950967
H	0.67339326183952	-0.59666432436172	-0.84601090661026
H	0.83934982892096	1.16044854460970	-0.77691699398404
H	0.37317675948630	0.26328792776751	0.67962814935669
H	3.01812843887202	-0.78734810196944	-1.75078914938201
H	4.38417788840716	-0.12390612977750	-0.82896934309085
H	3.25621611401279	0.96174222365609	-1.65963531443677
H	3.14730004128117	3.00786487504919	1.32707919683123
H	3.83957833843160	1.24362650771588	3.07257465272791

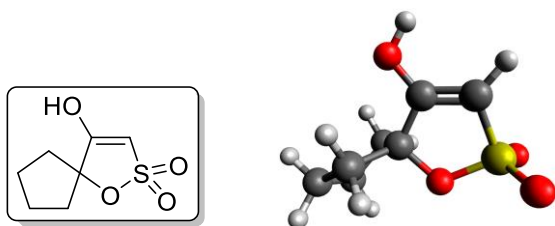
4b (SMD модель, DMSO як розчинник)

O	0.95467725144122	-0.19002370547360	0.01748319064308
S	2.37563589305742	-0.05570048519632	0.12193949756194
C	2.98830262769799	1.26651970428606	-0.78723825158976
C	3.72019879164509	0.80271719522389	-1.80546918936898
O	4.36729868378268	1.47440532509176	-2.74590748490540
C	3.79811786598390	-0.66447444724739	-1.86793581659906
C	5.02172200134181	-1.39793785987463	-2.30066146637129
C	3.78961790926265	-1.42083346146659	-3.15401137586934
O	3.06157008834053	-1.19229738479609	-0.77809005446628
O	2.92827625926031	-0.13767176216049	1.43956732414774
H	2.75966676889832	2.28495269787672	-0.51145646968769
H	4.25364906276313	2.42481806547670	-2.62080904795130
H	5.25581189910153	-2.29134043783231	-1.73745715293635
H	5.86949815061209	-0.80626119268951	-2.61864818963372
H	3.20239294262587	-2.32917453047584	-3.16125355528590
H	3.77535380418542	-0.84427772074237	-4.06917195768766

4c (SMD модель, DMSO як розчинник)

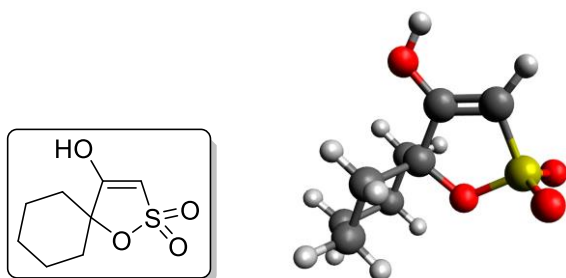


O	0.95050099033019	0.08656221294161	-0.55563420063599
S	2.21400929083875	-0.15576756754963	0.07165818481818
C	3.14464070532522	-1.33986020388114	-0.75502233965617
C	4.20908908749738	-0.75686437517010	-1.30673180104271
O	5.17438392340125	-1.30665545753031	-2.03046145341304
C	4.31989865953162	0.71742343174776	-1.07343910612063
C	5.67816449492702	1.21550384850061	-0.55004918731393
C	6.01181601449589	1.69718032813676	-1.97492341972277
C	4.51858123052977	1.57654848851011	-2.33574228788395
O	3.18904116608176	1.06122416427952	-0.26123254818519
O	2.19618410775830	-0.35230090468789	1.48971536760159
H	2.83628665260174	-2.37456595557092	-0.78311575015680
H	5.02019337216061	-2.25426878864000	-2.13266795042029
H	6.32585296941429	0.47847094297420	-0.07837332100704
H	5.51424029985612	2.04833423855071	0.13257896954277
H	6.62879956998294	0.98515936985120	-2.51916628833591
H	6.45003360422732	2.68919764159715	-2.05890213205580
H	4.24304017654147	1.12516014045961	-3.28741676310283
H	3.99173368449831	2.52217844548075	-2.21402397290947

4d (SMD модель, DMSO як розчинник)

O	1.05337385573547	-0.19852923975197	0.03894668210598
S	2.46857375880540	0.02428898307155	0.00326502913741
C	3.13699708609930	-0.32442665798446	-1.54240959950593
C	3.50433022893479	0.81435928794204	-2.12938809535291
O	4.02947403600267	0.99679188333303	-3.33315558550866
C	3.28754874625343	2.05989623309886	-1.32231349263971
C	2.29630829637467	3.04983719453652	-1.93109323807196
C	2.63818179007633	4.35885133446877	-1.23408995915612
C	4.16482076453409	4.35668618806552	-1.24059420431873
C	4.56243105556052	2.88349394569119	-1.05444283659669
O	2.75554394378320	1.58627832735184	-0.05330227338772
O	3.22395742153300	-0.53001016120548	1.08621466475340
H	3.18041882511775	-1.33545232363110	-1.92001411237696
H	4.12275549777645	0.15257511793617	-3.79184986482378
H	1.26785110241111	2.71113078637099	-1.81051678499370
H	2.50740618483283	3.13374585427194	-3.00012420487801
H	2.25743481464306	4.34694283710482	-0.20974160541518
H	2.21005919326530	5.22574017186007	-1.73728345793251
H	4.59442125196934	4.99709584525155	-0.47049524738379
H	4.52569396663841	4.71806567919601	-2.20571738465996
H	4.90338162946522	2.66812374084863	-0.04277650798543
H	5.35923655018761	2.58682497217348	-1.73562792100902

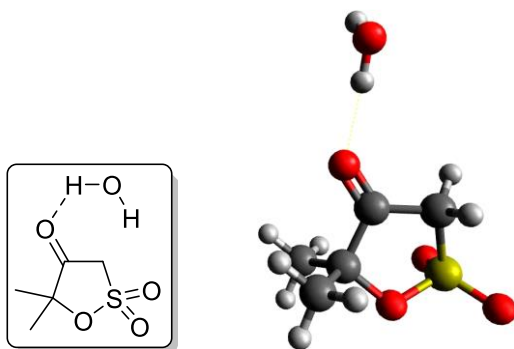
4e (SMD модель, DMSO як розчинник)



O	1.05856946172394	-0.17840868853870	0.34317725495549
S	2.48449488930878	-0.04282555516122	0.30907330164918
C	3.06826089066558	0.36520401931659	-1.25526941754885
C	3.78430260360816	-0.64942131886160	-1.73865628179973
O	4.40480119513611	-0.74561572144910	-2.90685217969952
C	3.91346476468702	-1.84246371080152	-0.83149775248308
C	5.36169009393296	-2.06781342182920	-0.40886669482538
C	5.50515392478709	-3.27757567866154	0.50308665417814
C	4.90389772861434	-4.52561079329585	-0.12622942202420
C	3.44994211441027	-4.29958734459801	-0.51541739134669
C	3.29887040601502	-3.09809167468857	-1.43826619963199
O	3.13817280156701	-1.48787210276076	0.34869047670315
O	3.06973949526779	0.75287927182467	1.34687104027459
H	2.83864468401239	1.32009647528329	-1.70573389151630
H	4.27706312009957	0.05963637261498	-3.42367473902177
H	5.73811255351043	-1.16156945925673	0.07019353138684
H	5.94544064322307	-2.22063049270949	-1.32036657980697
H	5.01292435881620	-3.07361327050980	1.45840132724516
H	6.56382710658589	-3.43032484822796	0.72329783199237
H	4.97982057646707	-5.36753844027406	0.56564529145193
H	5.47930792039372	-4.79503776915060	-1.01880253941852
H	2.84862639978430	-4.14442166339404	0.38507955113779

H	3.04449955371735	-5.18221767273496	-1.01437550239001
H	2.24959902153280	-2.90446951137416	-1.67075269949792
H	3.81290369213303	-3.29109700076163	-2.38336496996369

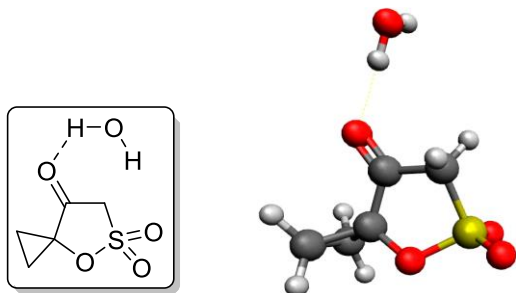
3a•H₂O (SMD модель, DMSO як розчинник)



C	0.97928677756352	0.18261154308313	0.30338881674111
C	2.45885934695426	-0.02500630072478	0.05927492795016
O	2.77224301136695	-1.37877008244716	0.51678017546382
C	2.84982512639863	0.14308927396885	-1.39432791536318
C	3.27943369110219	0.90406705167003	0.95492012459962
C	4.10827388133238	0.13388053687474	1.95171490742310
S	4.15905794712347	-1.49996355087202	1.27028754775115
O	4.01310231258597	-2.53326332210887	2.24010679193678
O	5.22728271721535	-1.58623241499265	0.32535009848410
O	3.24037268095926	2.10038531240267	0.86569609359282
H	0.40916285695120	-0.52891272681241	-0.29392933047399
H	0.70185475028619	1.19169512260054	0.00094909331570
H	0.72888019706965	0.04758745415772	1.35583497267414
H	2.28648537926473	-0.56374346386310	-2.00347441755016
H	3.91565283353699	-0.02624447677944	-1.54553712520191
H	2.60632565456294	1.15424389107954	-1.71894473387810
H	3.57430111736028	0.09682475159292	2.90584380445249

H	5.10492360156266	0.54575693289854	2.09567902645466
O	4.14111421579633	4.41968579843151	2.38413457701242
H	4.85412138736929	4.81682726715105	1.88065199409442
H	3.89911051363726	3.63103140268911	1.88357057052069

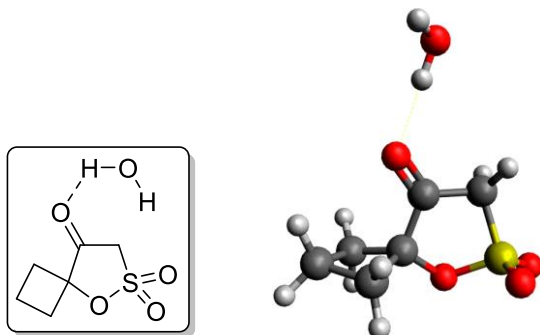
3b•H₂O (SMD модель, DMSO як розчинник)



O	1.15695144094672	0.43815728526499	-0.43457222589568
S	2.57575551517242	0.43158855063457	-0.32965577133474
C	3.23282099507399	-0.98013380177100	0.51854988752435
C	4.33514263715918	-0.39096988140541	1.37156107706051
C	4.16638061103769	1.07679107404947	1.46527852358113
C	5.36138869346038	1.98544217512036	1.38324284679228
C	4.60490404267258	1.86037516765773	2.65705143780623
O	2.94754984448371	1.45963710178396	0.83838124845128
O	5.22602604698916	-1.01656155767362	1.88807886941029
O	3.36794251563678	0.70533920411769	-1.48475668112696
H	3.58150176861409	-1.73830999975806	-0.17921554593250
H	2.45198493435255	-1.38937433989122	1.16525625443219
H	5.21518756872754	2.88019982518537	0.79316793974511
H	6.32612283177377	1.50407329327668	1.29379985348521
H	3.95197866579518	2.67462590507292	2.94130557808315
H	5.03361208468669	1.28673112385651	3.46810602337791
O	5.63267439683648	-3.88087860824224	1.62870522010178

H	6.24575879632882	-3.99648034373098	0.90044940076052
H	5.50962661025208	-2.92451217354774	1.69588606367790

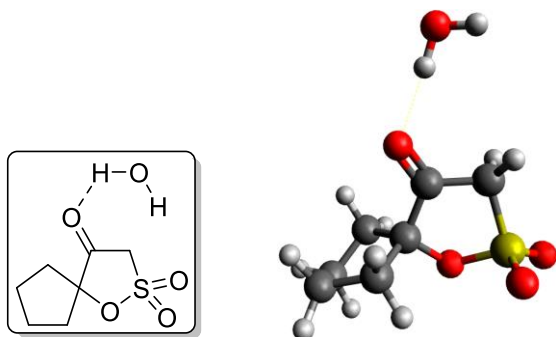
3c•H₂O (SMD модель, DMSO як розчинник)



O	0.93832891809724	0.18964789021106	-0.11456217119568
S	2.30906063595300	-0.16546185836565	-0.26488944744424
C	3.44715486054236	1.06404373169251	0.30783617587848
C	4.51088938699303	0.25049368400629	1.00776845868831
C	4.03892970266087	-1.16708300408399	1.26803642648828
C	4.96347409028654	-2.25368782686441	0.68035929004493
C	5.55352568623522	-2.45102399451387	2.08860200300191
C	4.33793680962654	-1.70636576696758	2.67299627219777
O	2.64694001646535	-1.19780312795575	0.89684182010679
O	5.59293455472605	0.66754522909366	1.32361212075558
O	2.76524812456603	-0.67939743334086	-1.51725941745349
H	2.93951149749842	1.70100763511817	1.03716634684534
H	3.83807649352812	1.66614506894691	-0.51004825388578
H	5.62675057657946	-1.95524438627709	-0.12950114699807
H	4.35649948403637	-3.10194037708859	0.36557258061755
H	6.47951635242850	-1.89698379151304	2.22722914188919
H	5.69472134986982	-3.47884637016830	2.41513144333281
H	4.50196658852194	-0.96452298270853	3.45216126074598

H	3.54526048196489	-2.39039948966779	2.97320407744357
O	6.61049722227284	3.34573362130185	0.81770015672028
H	6.28649879096116	2.44974359607789	0.97697204899940
H	7.51357837618609	3.22701995306712	0.51748081322104

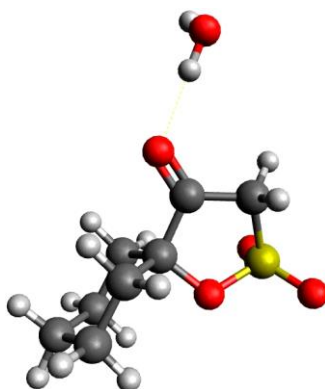
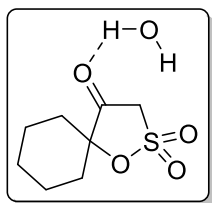
3d•H₂O (SMD модель, DMSO як розчинник)



O	0.83444043693737	-0.21546190395857	-0.65642370485324
S	2.16140106398230	-0.25177818690794	-0.12756617341637
C	2.91895315502935	1.32839343059349	-0.36349657984843
C	3.45754929826581	1.24602551263446	-1.77161416703655
C	3.50136139644867	-0.18810181679487	-2.27810234954843
C	2.55679189214214	-0.44195672539381	-3.47726186292473
C	3.44104915703983	-1.01902589339199	-4.58578365430620
C	4.61078346221287	-1.64847195630459	-3.84191098692825
C	4.88837495214939	-0.63062498961041	-2.74434425849492
O	3.12913106296256	-1.00753566893615	-1.12792122525799
O	3.81347037431836	2.19071858655711	-2.42331991943148
O	2.37850333581854	-0.81520368353649	1.16219204847896
H	3.75338027345326	1.42528826337137	0.33642043656907
H	2.21125903601271	2.14175701819124	-0.22003260813079
H	2.02611484810007	0.45997103470657	-3.78018926514844
H	1.81074300664785	-1.16638770486049	-3.15191819871633

H	3.80459307352867	-0.21613045539616	-5.23121098847391
H	2.89444116469908	-1.72519736882522	-5.21102346261474
H	5.48188049087650	-1.82046627100638	-4.47426036510616
H	4.31772385627423	-2.60746665351309	-3.40657751182657
H	5.38819638899473	0.24167667223877	-3.17128721222721
H	5.48848787783992	-0.99295955965523	-1.91072692626247
O	4.01559772589065	4.93387274806989	-1.45808274102921
H	3.90324673205031	4.02305799731399	-1.76030953026056
H	3.31688593832463	5.06540757441451	-0.81458879320490

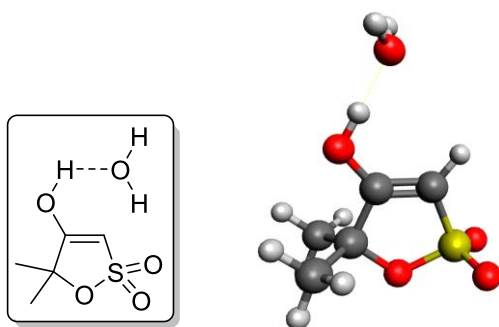
3e•H₂O (SMD модель, DMSO як розчинник)



O	1.37721644619346	0.50424040937471	1.23613849625563
S	2.68428394445782	0.35578053697229	0.68906456585571
C	2.76417214594463	-0.73644949498128	-0.70029084741644
C	4.04660228405889	-1.49586413865208	-0.46897497524389
C	4.50677928635959	-1.40371677039108	0.98163837125714
C	5.87156075255550	-0.72863322652602	1.08531734187999
C	6.37319572263039	-0.69131108335993	2.52134082629428
C	6.39065733596289	-2.07875558031940	3.14506598685137
C	5.01995568847402	-2.73433891844530	3.06525461674573
C	4.50515756501414	-2.78120678910754	1.63426504165236

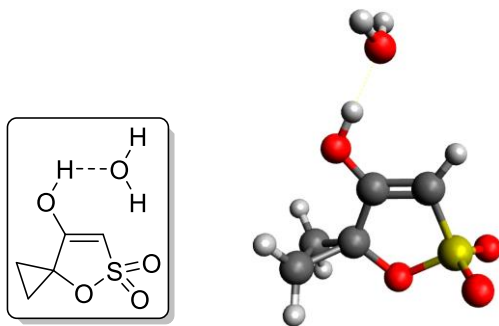
O	3.48282751690855	-0.60473969614751	1.66010345708521
O	4.64259233285650	-2.11036572441976	-1.31241132611774
O	3.45153709848038	1.52796473531419	0.40515706472325
H	2.74454926812097	-0.19346513906250	-1.64240025106549
H	1.92117620484773	-1.43161325875032	-0.64642436220270
H	5.81927456856480	0.27424618973029	0.65870590545897
H	6.55740889589477	-1.31103112351183	0.46514171507130
H	5.73642693311742	-0.02793053983083	3.11397675671152
H	7.37372543224695	-0.25395440283082	2.53018440063989
H	6.71688316988381	-2.01815082965626	4.18574806386365
H	7.12200119959365	-2.70213348225332	2.61901925122764
H	4.31154374232169	-2.18672949036179	3.69356855624777
H	5.05924910329308	-3.75380824957474	3.45483540228458
H	3.49917514394183	-3.20313990418413	1.58638716568957
H	5.15559063096591	-3.41425943658521	1.02558223378581
O	4.03182655398184	-2.10708323361502	-4.17211191597142
H	4.23195259172204	-2.11434799717303	-3.22707642039504
H	4.72977844160646	-1.57746336165171	-4.56226512116864

4a•H₂O (SMD модель, DMSO як розчинник)



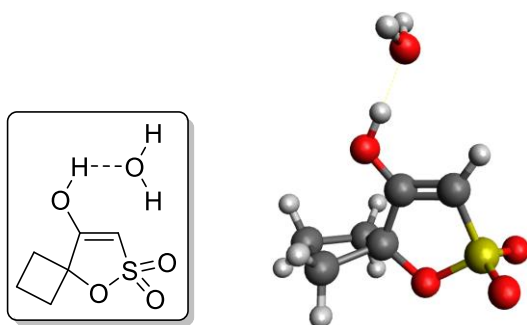
C	1.10181765627365	0.23325722727448	-0.14275951023662
C	2.58784379093274	-0.01113469923182	0.03211171452867
O	2.77181203044619	-1.37238395493023	0.51153864671767
C	3.35911317815075	0.13130322450965	-1.26372980025192
C	3.15903660377159	0.86361365093788	1.12255195812777
O	3.13431989682225	2.15611095639032	0.88557964064341
H	3.50332756759470	2.68085367130499	1.64056507417594
H	3.54846411773126	4.33048375791166	3.16702307873775
O	4.10798964828910	3.60753229790684	2.86735728891544
C	3.60916131860416	0.20347303081991	2.19505838958399
S	3.38994218952378	-1.48297696827236	1.97152503580322
O	2.40134483423163	-2.03775949017825	2.84974454233070
O	4.62970991268118	-2.19836376767793	1.89128224757314
H	0.69916769778637	-0.46138496658559	-0.87999108744086
H	0.93175855668194	1.24939232347761	-0.49797873907995
H	0.57133463308805	0.09960023571715	0.80036376657997
H	2.96480648433585	-0.56550144949752	-2.00353208076759
H	4.41932854478041	-0.07241712991944	-1.11189508458305
H	3.24804636288804	1.14326472774742	-1.65226464830628
H	4.97063481762008	4.00165880318377	2.70475009648048
H	4.04979015776623	0.58473851911144	3.10343947046809

4b•H₂O (SMD модель, DMSO як розчинник)



O	0.94222608714051	-0.13693887626701	-0.06450272905467
S	2.35620129310082	-0.11680459509751	0.16799060410882
C	3.12724202720815	1.24882784560974	-0.52320514894773
C	3.88155331713047	0.86337379970394	-1.56442740204992
O	4.61776661384565	1.58549178299447	-2.37736827400005
C	3.84688441842450	-0.59035601862377	-1.80486214792115
C	5.01793302588657	-1.35693898284838	-2.31477129895155
C	3.80642185881782	-1.17154252494806	-3.17874497725334
O	3.05050551353873	-1.19346928419928	-0.79892409388276
O	2.77984902853300	-0.39221588907359	1.50788376733321
H	2.95165873496589	2.23684460776015	-0.12719870004341
H	4.57217940706743	2.55060555587221	-2.15571391978962
H	5.17088802832965	-2.33312048074771	-1.87449271754989
H	5.91512111890490	-0.79769531651263	-2.54347464494764
H	3.15311958521322	-2.02341524599343	-3.31087169195216
H	3.85680880753353	-0.48110755447908	-4.01003794446366
O	4.50392700829890	4.15475804261129	-1.79794873809618
H	5.31103312419138	4.55328407457268	-1.45727660665545
H	4.20339100186883	4.74199905966598	-2.49821333588286

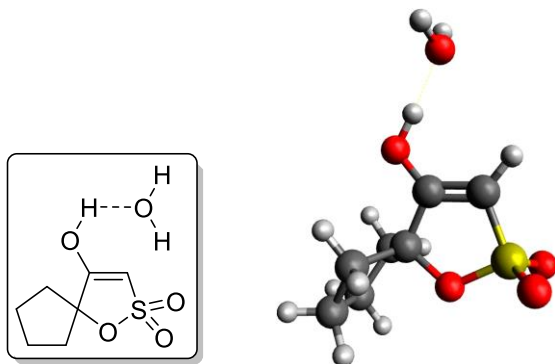
4c•H₂O (SMD модель, DMSO як розчинник)



O	0.93162811996492	0.31561756097881	-0.50298874668716
S	2.12510941296231	0.08028108492483	0.25594585904790
C	3.03275521239272	-1.24639839671247	-0.34091065385573
C	4.14474990398358	-0.79641425636565	-0.93562011683388
O	5.09338008508855	-1.47093497233267	-1.54571392153652
C	4.30524398834889	0.69449069921181	-0.90588825680814
C	5.68783015575899	1.21645294307933	-0.48194439599119
C	6.00752109227215	1.47751282444133	-1.96658199780686
C	4.50451747992189	1.35761063271061	-2.28242155621450
O	3.20810617595571	1.18839601405432	-0.12488729006541
O	1.97704816543710	0.07405830471945	1.68092140438555
H	2.66438133634510	-2.25558255876004	-0.24008901077950
H	4.91001887739424	-2.44452333631222	-1.55558412876323
H	6.32181743871412	0.53142061263285	0.07834908064847
H	5.56731516221059	2.14357767006093	0.07716997232439
H	6.58895544255160	0.67310951748391	-2.41209364120324
H	6.47566879130093	2.43150951532686	-2.19978796858877
H	4.19760926163544	0.78289019304173	-3.15489450460970
H	4.00951440924183	2.32792271354400	-2.29147122603672
O	4.64736828785398	-4.07425250857411	-1.59738233470350
H	5.22875086729747	-4.60503326005037	-1.04413435085952

H 4.67026033336783 -4.48855099710321 -2.46548221506270

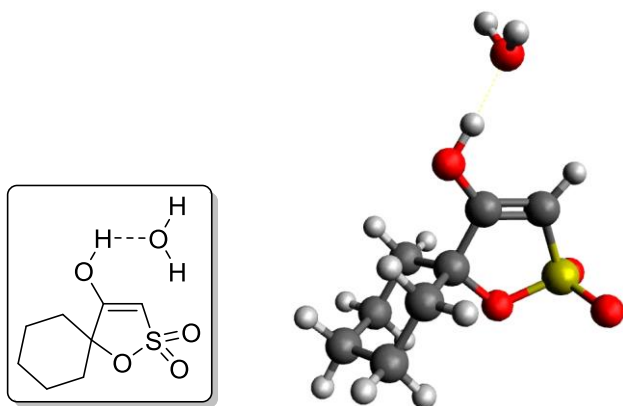
4d•H₂O (SMD модель, DMSO як розчинник)



O	1.03010498761896	0.18977487962149	0.67457209383749
S	2.42429900239765	0.32219479735637	0.36505012231829
C	2.79307809644577	-0.16112099476517	-1.23859585764365
C	3.13731638083344	0.90847917165225	-1.96562335683997
O	3.47509988629210	0.97887832453097	-3.23427851047256
C	3.12558902446932	2.20936043208978	-1.21463895680021
C	2.14498634440199	3.25086886356733	-1.73941104211269
C	2.58515870021782	4.55723143009520	-1.07096222868274
C	4.07903202319802	4.37269536260048	-0.72159985203434
C	4.45017007280043	2.96055086696662	-1.18706340791678
O	2.75983119998952	1.86025493718456	0.14793595609988
O	3.33526013575906	-0.21080896651528	1.33545511918418
H	2.71292554434968	-1.19649680640627	-1.53221715252696
H	3.45312233063057	0.09417364188705	-3.67843004426705
H	1.11174687563309	2.97061272876208	-1.53605797033095
H	2.27241103345004	3.30669349112698	-2.82196643938650
H	2.00255752477115	4.73494562461301	-0.16668512649672
H	2.41743478535533	5.40879475986779	-1.72979016521932
H	4.23236971107595	4.47090418715894	0.35325326967712

H	4.70964869791722	5.11972444124737	-1.20305127400043
H	5.18467914435284	2.46086743151051	-0.55624775373776
H	4.83760432004160	2.97832703134427	-2.20709867515906
O	3.43902745455277	-1.35410449986333	-4.49026634437983
H	4.27677509651413	-1.60757030267550	-4.88998356660631
H	2.78807162693150	-1.42443083295751	-5.19530883650313

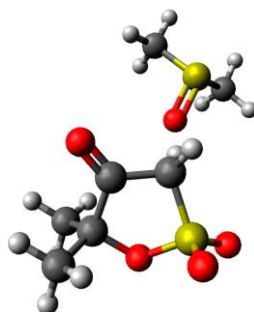
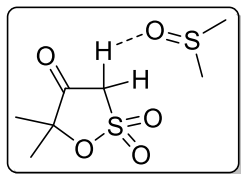
4e•H₂O (SMD модель, DMSO як розчинник)



O	0.90519859570665	-0.19762871220410	0.45332352530911
S	2.32693504762755	-0.00848046998255	0.44775968802097
C	2.92096197800457	0.47808848780966	-1.08709697471949
C	3.65799929068475	-0.50467566055064	-1.61723654608893
O	4.27675338604087	-0.55314578662564	-2.77619762616357
C	3.79873263516921	-1.73032582183874	-0.75102866632065
C	5.25211714677445	-1.96335135551386	-0.35186273851495
C	5.42024122092766	-3.21494459879471	0.49731071193864
C	4.82450513673453	-4.43646075739479	-0.18714737585157
C	3.36269448328753	-4.20694312070770	-0.54301335799210
C	3.18660200670954	-2.96388445570816	-1.40411776825577
O	3.03416012649877	-1.42933400395265	0.45072197100665
O	2.85806738098734	0.76662012383604	1.53077106168861

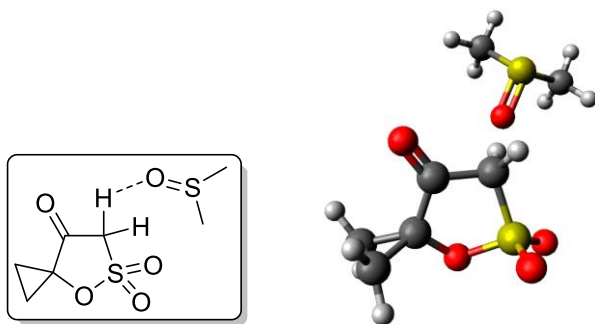
H	2.66807260216126	1.44632779482649	-1.49227884352156
H	4.15892164489476	0.27377820994298	-3.30807058814331
H	5.62587076401924	-1.07763817096305	0.16636274051260
H	5.82704264725323	-2.06590586748104	-1.27576896723187
H	4.93796718416081	-3.06575765987226	1.46786843448823
H	6.48330097327694	-3.36695245627339	0.69679361523048
H	4.92098354815481	-5.31283925037367	0.45792845795824
H	5.38977543556318	-4.65181363507240	-1.10087762004630
H	2.77534401154144	-4.10150564046181	0.37385123404178
H	2.95745811837691	-5.06893151453898	-1.07722261628678
H	2.13178124882953	-2.76993490901767	-1.61040975653696
H	3.68578058898510	-3.10669717557979	-2.36582806958815
O	4.03566707515610	1.60296711789147	-4.29086859632351
H	4.87023196024841	1.96467160447273	-4.60447792594773
H	3.49464376222482	1.48851768412828	-5.07819740266210

3a•DMSO (SMD модель, DMSO як розчинник)



O	5.65371031728130	3.55320425418346	0.20601777548328
S	4.62818983974972	2.61339128359653	0.51829158553796
C	5.19071640607754	0.95048040478944	0.68190005410963
C	4.08411567451331	0.14965946029776	0.04343529659802
C	3.25810625131178	1.00783902894135	-0.92140027959848

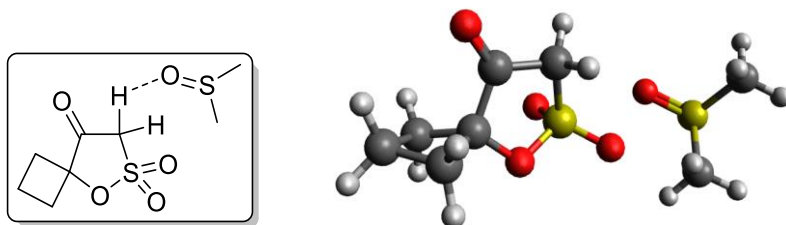
O	3.81569981156684	2.35748692254098	-0.81794110713950
O	3.87551149923034	-1.01392408888877	0.23622451568996
O	3.72785531440070	2.91667862971858	1.58773558156709
H	5.37156512904794	0.68689776833841	1.72127544051069
H	6.10851714942850	0.81608288880672	0.08513189646519
O	7.68442700623230	0.21825658981296	-1.04822493333919
S	8.96088603754667	-0.42023971232526	-0.59111391023289
C	10.29579831552830	0.48929339070892	-1.35056082918026
H	10.14142388321894	0.53689511591228	-2.42917864644912
H	11.23919064904483	-0.00569268642367	-1.11648305408177
H	10.29491186594706	1.49097786187489	-0.92170391663134
C	9.14177867177166	-1.92987171297034	-1.52504439919814
H	9.05332265421066	-1.71358012002081	-2.59037052383051
H	8.35012318522135	-2.60786694000475	-1.20774191975209
H	10.11267037690019	-2.37247768168896	-1.29907893635827
C	3.48378622078998	0.55135304390058	-2.34765007595836
H	4.54336698490461	0.56229374316922	-2.60429790014578
H	2.94441775019825	1.20652150657435	-3.03199854036400
H	3.10409645220738	-0.46318556967142	-2.46587034595570
C	1.79657387907554	1.01896663780911	-0.52948637615563
H	1.65787175255755	1.37822982278093	0.49010107173324
H	1.39423392778916	0.00893739481796	-0.60153948394786
H	1.24227299424265	1.66350276341935	-1.21203803937559

3b•DMSO (SMD модель, DMSO як розчинник)

O	5.78071471075158	3.35852008807812	-0.24004008822308
S	4.70970032849328	2.54788643300323	0.23124250390529
C	5.13107570409571	0.85148766251053	0.49689669092361
C	3.93032368805441	0.10200824155117	-0.04181973043271
C	3.09863294680170	1.01647584449033	-0.86826612274408
C	1.60370860960598	1.01267681529790	-0.72466622425067
C	2.23860571541890	0.54729357075767	-1.98909777188889
O	3.78087427887140	2.25217504765061	-1.03915219304708
O	3.68076402883670	-1.05161160716388	0.17943842865532
O	3.90737761052861	3.01853715972437	1.31525209576520
H	5.31049028671689	0.65373201034242	1.55166723209650
H	6.02773213335345	0.60473217641877	-0.09403247821331
H	1.13649583511221	1.98839951333566	-0.72305122291518
H	1.18624101979211	0.28095831491427	-0.04581576447738
H	2.19376381705029	1.20436899514860	-2.84735907578460
H	2.26911080801798	-0.51291124837342	-2.20204189482324
O	7.70689356021143	0.05688326560996	-1.10352649936555
S	8.90326314672193	-0.72471451941377	-0.65344244770347
C	10.33783596964468	0.28136611467564	-0.99536140507153
H	10.32273351212480	0.59839191455795	-2.03872828317929
H	11.23636682551266	-0.29843652880741	-0.78018833633311

H	10.29718917381258	1.14705224538704	-0.33458272294793
C	9.19389181420716	-1.97514387732733	-1.89383177918326
H	9.26969067373184	-1.50591223952642	-2.87577170570611
H	8.35072881915387	-2.66475948175839	-1.86573484976701
H	10.11146498336982	-2.51246591108411	-1.65051635528739

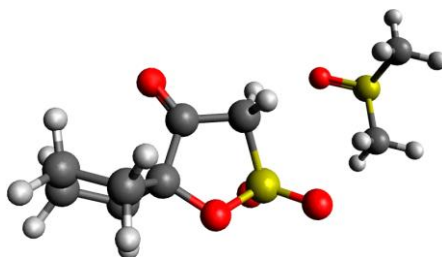
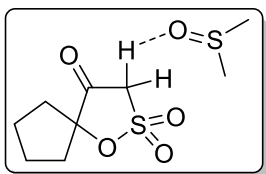
3c•DMSO (SMD модель, DMSO як розчинник)



O	6.06413215719646	2.50679800584648	0.98551959209334
S	4.78480385347404	1.88371251896484	0.90925964817858
C	4.83177609215030	0.12916042165258	0.75461642724513
C	3.69646227027278	-0.15291082609251	-0.19947318163316
C	3.35131806848956	1.08456584355315	-1.01416465587333
O	4.24383986502881	2.12508818164332	-0.56892427583463
O	3.14273591797009	-1.21004985402444	-0.31270686362560
O	3.78208799118810	2.25191819204300	1.86052737025052
H	4.72094369983598	-0.36620564037140	1.71617477849769
H	5.78484740711452	-0.15220957663248	0.27368363733499
O	7.39265492013256	-0.76788870581048	-0.76955982918502
S	8.74231826790616	-0.12204714459304	-0.67162099700851
C	9.15669675093655	0.45252881583531	-2.30927012992398
H	9.06337159429796	-0.36845773744778	-3.02117857241555
H	10.17494566255265	0.84343317360094	-2.30076929782947
H	8.46189079395017	1.25358740551139	-2.55990220489205

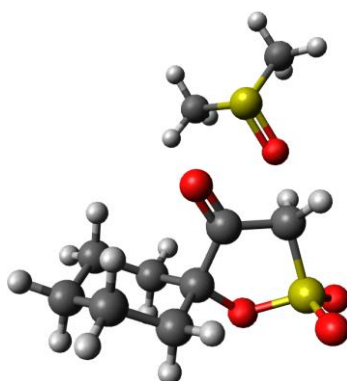
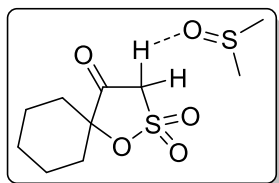
C	9.94016255750964	-1.44047738527845	-0.57095030602764
H	9.79722466407475	-2.13293971568068	-1.40138322792156
H	9.78598598999036	-1.94991264013973	0.37995192940646
H	10.94189679446140	-1.00941102117394	-0.59374001020947
C	3.34841375578849	0.86277592827980	-2.53446660086413
C	1.84739325708449	1.40561048607139	-1.08267762087379
C	1.81393508546697	0.74366876436683	-2.47305482697722
H	1.48574576829116	-0.29254752046087	-2.42557822170993
H	1.25584829520650	1.26511904889465	-3.24759287553954
H	3.66598896471179	1.77825323445797	-3.03258190389719
H	1.21932930093991	0.99662786187227	-0.29331533875328
H	1.71203044394701	2.48499434526251	-1.14151716138306
H	3.92834981002993	0.02028553984934	-2.90720528062846

3d•DMSO (SMD модель, DMSO як розчинник)



O	6.51953438682922	2.43748865547988	0.39093899784800
S	5.20662675619782	1.92578244252629	0.60671750594355
C	5.13240291535463	0.19008939895684	0.89986396746847
C	3.86300715828190	-0.20896885385222	0.18240850756803
C	3.48981032731338	0.80930475222865	-0.89216931567793
O	4.50749969583717	1.84468462272135	-0.81668474520515
O	3.22929341904145	-1.19898447784772	0.41821152824070
O	4.35222765729416	2.59816799064480	1.53634223970429

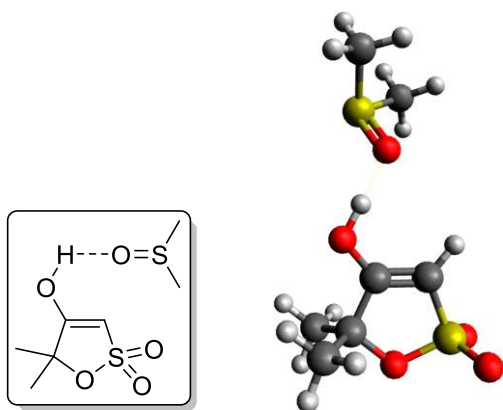
H	5.10949316433546	-0.03982784351725	1.96260263091667
H	6.01005925233070	-0.27405120314437	0.42100140915030
O	7.73452037883090	-0.94542916709830	-0.54031388834691
S	9.07584592152832	-0.29769794782350	-0.38145613466065
C	9.24458287222502	0.87244682504604	-1.71781251226661
H	9.06723677326604	0.36714113700813	-2.66817218656401
H	10.24546268247166	1.30617310754932	-1.69049242111767
H	8.50314227380821	1.65498506171209	-1.55900834142935
C	10.28526377644535	-1.48018382604712	-0.95093572713994
H	10.01515278897194	-1.82957537884704	-1.94848613539426
H	10.29319939618302	-2.31135465356505	-0.24661912707506
H	11.26585056738986	-1.00236121143412	-0.96176236710839
C	3.49655063358658	0.19914464294529	-2.29264249105035
H	4.32386567959412	-0.49461563236126	-2.44648391225410
H	3.61375780839447	1.02879831949395	-2.99375638193856
C	2.11775671627962	-0.43626756783172	-2.42823263138760
C	2.06712093627231	1.35478942332277	-0.73173883675735
H	1.75852151518620	1.42632622211304	0.31033148231652
C	1.17262837197423	0.42746799774838	-1.56841915744289
H	2.07818801449382	2.36471621367519	-1.14386615268079
H	0.49733387232099	1.01860114382039	-2.18782836828301
H	0.55033301353962	-0.19981975130068	-0.93136180965117
H	2.13744861110493	-1.45795965829437	-2.05009684714437
H	1.80778266331580	-0.48329078402774	-3.47176877858024

3e•DMSO (SMD модель, DMSO як розчинник)


O	5.30798285432099	4.11489848448639	-0.38784341976536
S	4.46388098459325	3.08572963936640	0.12366641761651
C	5.31101326348489	1.60388443289607	0.56488595391594
C	4.39754089258743	0.50798501213829	0.06174500664795
C	3.37908682600230	1.03756089236949	-0.95084069192392
O	3.71690189758522	2.45191120226439	-1.11992022155897
O	4.47465437611082	-0.63660261271980	0.40953548583268
O	3.52087652725197	3.41931451023962	1.14622743131262
H	5.48226172121344	1.54680130361985	1.63781168642653
H	6.27033064557030	1.55210841651310	0.02658778034710
O	8.05734266568237	1.00452152895793	-0.98299935720608
S	8.41222949041921	-0.44122328858484	-0.80590618052598
C	10.15513904860177	-0.51139550593298	-0.42726267169245
H	10.72086266288063	0.02586977813728	-1.18925248965513
H	10.46304013406136	-1.55697169762042	-0.38289025798661
H	10.29809838687973	-0.05026004417093	0.54954744840420
C	8.50073764263191	-1.16030027277412	-2.43793126576643
H	9.18506140487790	-0.58121590589472	-3.05906471021250
H	7.49583813909827	-1.14092814443300	-2.85900065487272
H	8.83794965532667	-2.19418149284512	-2.35140337060740

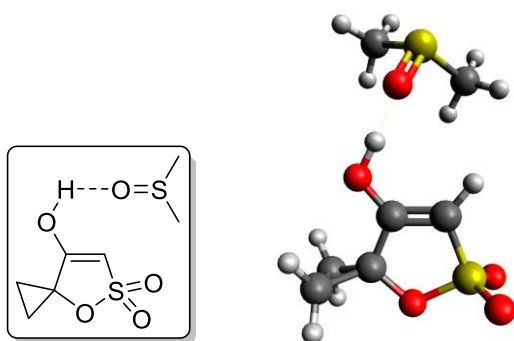
C	3.54976546297477	0.40433938662154	-2.32835564986241
H	4.60406998281721	0.42755328815406	-2.61266173325643
H	3.01024490106801	1.04799185161683	-3.02888055885234
C	2.98850256170644	-1.00906602630557	-2.40503897222288
C	1.94529481773881	0.91675178117650	-0.43785925934474
H	1.88053434969614	1.29497486923507	0.58386881914279
C	1.40285851622777	-0.50293444580885	-0.53086684003331
H	1.34407362866439	1.57901561257404	-1.06729720951550
H	3.07205126462914	-1.35577327632942	-3.43731203942939
C	1.54212763006311	-1.06149141731079	-1.93818607252354
H	3.59463101772269	-1.68358512883750	-1.79569628570215
H	1.17467130989739	-2.08967104484830	-1.97204660221581
H	0.91727113644757	-0.47782393500162	-2.62322595625466
H	0.35485166725654	-0.49096132880838	-0.22356617696863
H	1.92982253390924	-1.14947642214051	0.17531261830910

4a•DMSO (SMD модель, DMSO як розчинник)



C	-0.98891868850082	-3.29447514368372	-0.08795186826140
C	0.52373219648049	-3.20403637330341	-0.13667741893577
O	1.07163250067912	-4.50148351221130	0.22673917193004
C	1.03997257849307	-2.85845441684102	-1.51765794783180

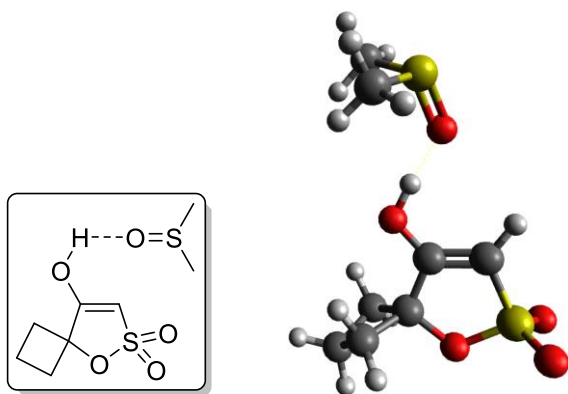
C	1.04800478087630	-2.24864696289276	0.91167366338936
O	0.71068318544808	-0.99485231416672	0.75971921304600
H	1.10155748219763	-0.39227388353952	1.47636786925875
O	1.66721543858490	0.56446266347437	2.52862793230913
S	2.24129349672321	1.87465421212936	2.02803311617662
C	1.64100595481076	3.12232117451603	3.14249638901233
C	3.94968478002753	1.87669093509573	2.52029819808691
C	1.78689807113477	-2.82578481701335	1.86997233214881
S	1.90331155345727	-4.51024596715888	1.58135310022211
O	1.19505412880786	-5.29535410748682	2.55092690134059
O	3.24044919641970	-4.94059172156901	1.29145786602904
H	-1.33649167215922	-4.04387291904501	-0.79920497077360
H	-1.42558253066407	-2.33356377622234	-0.35920236477391
H	-1.33284311275134	-3.56493577885165	0.91083623513602
H	0.69224934456407	-3.60116965855934	-2.23600218538855
H	2.12982344202263	-2.83302989092460	-1.53091071337089
H	0.66192142013647	-1.88281534683372	-1.82139550838732
H	0.56290694449627	3.19532933343250	3.00483150200733
H	2.10760020483345	4.07231736210789	2.87862275480444
H	1.88104381898011	2.84436843485405	4.16888113031253
H	4.45520392961843	1.09681410969411	1.95184280565281
H	4.02320886117367	1.68152270243729	3.59033785954960
H	4.38199809576596	2.84668296008889	2.27181634368429
H	2.26231459834345	-2.38187729752678	2.73095859362627

4b•DMSO (SMD модель, DMSO як розчинник)


O	1.52509857471927	0.00441101372734	0.34704106862883
S	2.91051629507725	0.32053330765953	0.15839188751936
C	3.17264749425718	1.57352421268539	-0.97885068560623
C	3.80873951514803	1.08429352894050	-2.05913869985460
O	4.20397681847458	1.69118035247783	-3.14640031289360
H	3.97470771442551	2.67861711668224	-3.14784081121369
O	3.53078308214352	4.13291212279391	-3.29484276668005
S	4.21943810201589	5.41031807166553	-2.87275528527493
C	4.63530372195549	5.23119547500493	-1.15118712720185
C	5.86560687227527	5.35800449278218	-3.54814748425783
C	4.08407935242131	-0.36206837295194	-1.96111689483566
C	5.33838761108543	-0.97539066696005	-2.48343232929198
C	4.02301596945505	-1.27005481264985	-3.14126377322083
O	3.57207199057742	-0.84149039577779	-0.72930280954834
O	3.68870233137419	0.46660205370309	1.35347628404892
H	2.84470222115388	2.57937907176849	-0.76989236661455
H	3.70269048641098	5.19726966217512	-0.58909821495153
H	5.20795882485382	6.10860723061861	-0.84713607992586
H	5.21654536886401	4.32180968504490	-0.99706816243137
H	5.77483213057593	5.39659172728130	-4.63319138279980
H	6.37000758958390	4.44374077598289	-3.23468868766856

H	6.40713216110873	6.23765777725337	-3.19745441620658
H	5.77475310436643	-1.75240098030144	-1.87050995644867
H	6.03807295659135	-0.31988413029570	-2.98411080837361
H	3.58490880716093	-2.24360181888196	-2.96736450014445
H	3.80559090392444	-0.81809650042851	-4.09972568475242

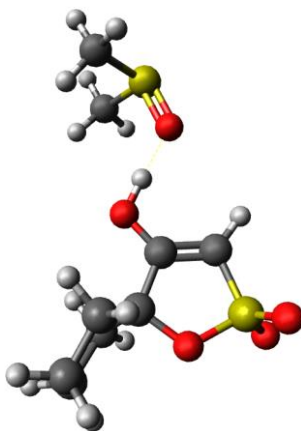
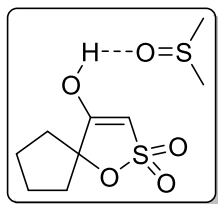
4c•DMSO (SMD модель, DMSO як розчинник)



O	0.99354846450861	1.31968100858327	-0.53946502207854
S	2.08414567776280	0.67516941532135	0.13297749929780
C	2.34728353576727	-0.93453865748810	-0.39093352438352
C	3.53049972120742	-1.01827886540166	-1.01808792418617
O	4.10962500525946	-2.05637790064642	-1.56477045475850
H	3.54868168476145	-2.89226013799559	-1.46649903960129
O	2.60784624991540	-4.10177223927263	-1.30978298445465
S	2.94785763127823	-5.57295692285416	-1.37075120293727
C	3.61146553548902	-5.87923454292247	-2.99419795030840
C	4.44323245266714	-5.79952466500258	-0.43174218058684
C	4.28492788701654	0.27231322109851	-1.08794236691005
C	5.72926853752450	0.32530570113068	-0.55235767851778
C	6.13340457095824	1.17064360165509	-1.77491939881563
C	4.80569067369092	0.77404551240629	-2.44782292922309

O	3.44700708777875	1.25810335677115	-0.45493933190695
O	2.10465132267570	0.80903167034639	1.56092772232969
H	1.61741743614144	-1.70433243667944	-0.19420762996351
H	2.80582175674003	-5.72730696049593	-3.71165272360501
H	3.94813225009367	-6.91576122332929	-3.03827574335463
H	4.43790692182411	-5.19651377450927	-3.19290199629936
H	4.21945958123481	-5.55806084835199	0.60683429311139
H	5.23217608363990	-5.15319670717055	-0.81700468921150
H	4.73628622052259	-6.84760136068852	-0.50635031843493
H	6.17896473325153	-0.66707603087436	-0.56127241795779
H	5.83764140291025	0.76353421931769	0.43828842578697
H	7.04574985134095	0.87449484235741	-2.28913541816693
H	6.18379484346126	2.23469763531146	-1.54737319292390
H	4.91868628915104	-0.05483243867925	-3.14560462496534
H	4.20482659142675	1.55693552806298	-2.90714719697421

4d•DMSO (SMD модель, DMSO як розчинник)

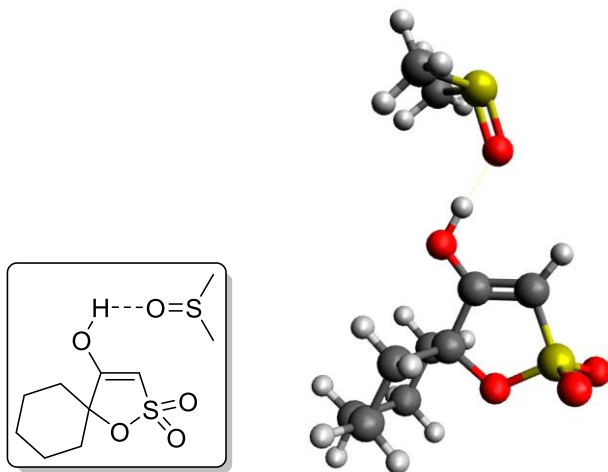


O	-0.19099587133308	1.54523238170800	0.00048418100792
S	1.12312382808792	0.97529439102631	0.08291410204613
C	1.52477557545791	0.03093362771567	-1.28886925081852

C	2.51381456874307	0.62153190364696	-1.97559647903524
O	3.09853009530425	0.23721619006621	-3.08173989706595
C	3.00839276986819	1.90760301045014	-1.37359053362945
C	2.89481530738516	3.13071762653025	-2.27367683282577
C	3.80402192696626	4.17769707956351	-1.62066702090386
C	4.81857895187023	3.38636174311639	-0.76519437489627
C	4.47709353326668	1.90716608238268	-0.96875915127374
O	2.19195947263426	2.11920574829249	-0.18901147332601
O	1.44807643417438	0.33518560584808	1.32508522475798
H	1.00046897230790	-0.88866790598301	-1.49853556660106
H	2.69880147846473	-0.61383706766115	-3.45271018590668
H	1.85950209871663	3.44980076908816	-2.39062439037764
H	3.27321994406503	2.84848992854070	-3.25748483986219
H	3.22054345907147	4.85043147476687	-0.99175201798812
H	4.29328789544004	4.79297744720566	-2.37544814660165
H	4.72111146142234	3.65708188922204	0.28645453619857
H	5.84951274518260	3.59211878427684	-1.05237812224636
H	4.65486901810046	1.28252061148303	-0.09377827267654
H	5.04558294040923	1.48961134319189	-1.80177967608165
O	2.04290442288577	-1.90613426999185	-3.99778637562943
S	2.53838513323598	-2.82093781911192	-5.09345268830484
C	2.62911514369821	-1.84305278301653	-6.57828268531540
C	4.28431171208655	-3.05050629614571	-4.82984630271070
H	4.79208432835780	-2.08598167971527	-4.80575749783953
H	4.67354134596170	-3.66747971715061	-5.64092481825871
H	4.40728618918647	-3.57579157678747	-3.88328907236935
H	1.61208286239066	-1.56026679929150	-6.84747379529710
H	3.05784097451178	-2.45937925687027	-7.36967868685504

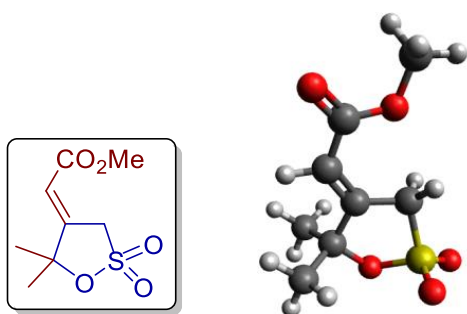
H 3.24183128207911 -0.95832246639666 -6.40416988931356

4e•DMSO (SMD модель, DMSO як розчинник)



O	0.93176050672882	-0.44236757708993	0.52019994422943
S	2.32476756445927	-0.10014786359944	0.47863922318939
C	2.78266568233376	0.61437386045767	-1.00776860865749
C	3.56645147400721	-0.22727820385716	-1.69629249228864
O	4.10426069837454	-0.07098692878450	-2.87960166822673
C	3.84819218782053	-1.53615837908637	-0.99966234892572
C	5.33789313325823	-1.73358775592514	-0.74262405773215
C	5.63541219171590	-3.07292068742351	-0.08288436191713
C	5.05207853811101	-4.22940447293317	-0.88173323479635
C	3.55643649582098	-4.04608445541155	-1.09372216070894
C	3.24798071586853	-2.71375708206909	-1.76198317381168
O	3.17877245556334	-1.42665722154088	0.28920653177422
O	2.82558126277941	0.59924156992008	1.62662556176277
H	2.42297102371696	1.59359137361401	-1.28247128548734
H	3.86726318547773	0.82244710023512	-3.28470922727515
H	5.70813429456110	-0.90262414645894	-0.13833724923606
H	5.84074192252599	-1.68086369024645	-1.71142597142485

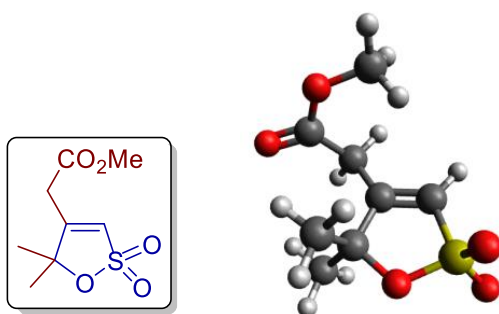
H	5.22212226964712	-3.08237322265359	0.93003456497509
H	6.71707010424040	-3.18490788477178	0.01997565045596
H	5.24692595468483	-5.17549012563729	-0.37114809070780
H	5.55126770838286	-4.28573250424530	-1.85551807179094
H	3.04120842677726	-4.09886435220607	-0.13011209728476
H	3.15376634546878	-4.85361816492385	-1.70917096608297
H	2.17121114447997	-2.56143142575711	-1.86331841265825
H	3.67387401593127	-2.69813532893420	-2.76845172413956
O	3.48811580424777	2.23335128841468	-3.81698108867473
S	3.75572162464270	2.87813853814602	-5.15609245005117
C	5.46368918223473	2.56445164635068	-5.54978640342373
C	3.01081812042060	1.83073896470155	-6.38720615421507
H	3.37790462966123	0.81005493154273	-6.27638856117978
H	3.25869508011812	2.22591079927650	-7.37317073724386
H	1.93206653320129	1.86946540630755	-6.24051023382766
H	6.07093803480414	3.08185411440876	-4.80786245746625
H	5.66944369593025	2.97647197181582	-6.53864081866245
H	5.66315799200315	1.49272990836416	-5.53169736848952

16a

O	1.11013822502128	-1.33316651441848	-0.31224749132325
S	2.42252422338638	-0.78386046471881	-0.37810330934883

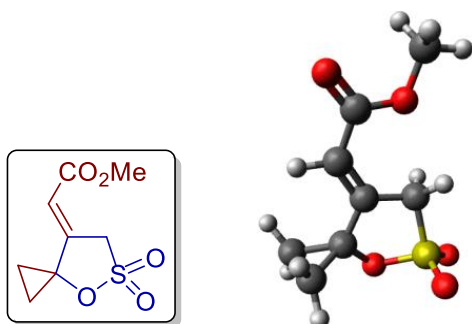
O	3.27972930346665	-1.48223934595456	0.75457149575714
C	4.31788513654490	-0.61547397840733	1.31158477494237
C	4.32022666512473	-0.89987007446565	2.80229193904521
C	5.64402764669687	-0.96210253360992	0.66218304668646
C	3.87102901655633	0.81760144415460	1.01540416803326
C	4.62374794343230	1.86046312434026	1.36230637842453
C	4.34162662611171	3.29260362836883	1.17707036515374
O	3.10020658417265	3.55792838051589	0.76180314504346
C	2.79707609561109	4.93933147785117	0.56960250573163
O	5.16388588547865	4.14774346671543	1.39637101677405
C	2.54371802763121	0.84049817489344	0.33276458937690
O	3.12604557024282	-0.80607802160623	-1.62165240250019
H	4.54659599392834	-1.95209550394662	2.97682716542566
H	3.35235573079412	-0.66892748955508	3.24694145416162
H	5.08261207841878	-0.29463020736666	3.29229781302994
H	5.88310561260173	-2.00843100753589	0.85433358278150
H	6.43871986610950	-0.34592500202818	1.08247205433352
H	5.60936262627468	-0.79893469814563	-0.41415198580223
H	5.58015639352202	1.68607492146850	1.83941714343759
H	3.46234551880748	5.38007970657866	-0.17209713476766
H	2.89221246906024	5.48615043043869	1.50735150237039
H	1.76887615437671	4.97179202393171	0.21926522262027
H	1.71800635055946	0.95009021593178	1.03900534596690
H	2.44943425606927	1.58805784657005	-0.44893238535401

17a



O	0.91952520342437	-1.61474600533918	-0.38132451408184
S	2.15911388920183	-0.94133305285389	-0.17314150674519
O	2.87415020716035	-1.59489746503027	1.07863079382324
C	3.31243295705067	-0.64046484854473	2.08904046683617
C	2.84907115350047	-1.18067752979532	3.42714992752164
C	4.82713879307184	-0.55828137419940	1.99318134953801
C	2.62259645329790	0.66445437942839	1.72921221269556
C	2.62232548189094	1.85264104023149	2.64282290026019
C	3.98854145684741	2.34903110496593	3.08966512848998
O	4.70992261194218	3.09669357370387	2.25476181010191
C	4.21050436959240	3.50740417871186	0.98424640055174
O	4.43206711727030	2.09742849666080	4.17674852281262
C	1.97141486859399	0.61431686996903	0.57650890469786
O	3.06664068202495	-0.85906762028233	-1.27379890523034
H	3.26878000972205	-2.17420007283621	3.58384800743983
H	1.76181962921143	-1.25003381548033	3.46720509962277
H	3.19558101475477	-0.53271136335663	4.23258306437486
H	5.24084982268518	-1.55834287147339	2.12323918313763
H	5.23853733710281	0.07925687185775	2.77380809499694
H	5.13691272092195	-0.17996602407791	1.01897393476363
H	2.10441183255386	1.58176487296494	3.56393015675194

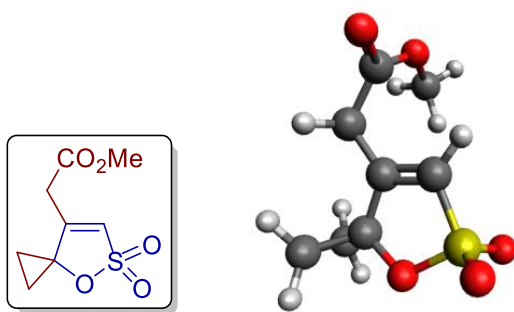
H	2.06246703014428	2.65981430212119	2.17134650763085
H	5.01863084139137	4.06714779578974	0.52020526929353
H	3.34626394056184	4.16340162948863	1.09589267999675
H	3.96211844589130	2.65551578195043	0.35255574670953
H	1.40366213018948	1.38916114542554	0.08212876401014

16b

O	-1.05857607229871	2.12375682745145	-0.19044936267777
S	0.33526940820070	1.83933805468436	-0.19236304598532
O	0.96645405204281	2.59622539108087	1.06522365067066
C	2.13688444833182	1.90244975326530	1.48804068825495
C	3.45689388869727	2.58187956365298	1.27223734011800
C	2.85267358780591	2.51408438207990	2.63883486078276
C	1.94732314153477	0.44128591492466	1.27110131858330
C	2.77586984325460	-0.48300947974319	1.76244258463750
C	2.70550121600770	-1.94045483990470	1.60717483225736
O	1.62390525740875	-2.37114561158396	0.94945126501685
C	1.52587882872920	-3.78517733904271	0.78615240480384
O	3.54953844461977	-2.68189007180098	2.04860020694718
C	0.72755277156456	0.21534507131259	0.42822258067667
O	1.11328614999400	2.10619257941779	-1.35815151685907
H	3.42399770772805	3.52942780755152	0.75194393895055

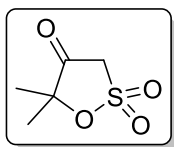
H	4.29787894469379	1.94282197760558	1.03893335208558
H	2.41395220471956	3.41811064614880	3.03912845601188
H	3.27391666356519	1.83846530174458	3.37148218303979
H	3.62374335388854	-0.17092572812352	2.35960564246115
H	2.37542122775061	-4.16776421021868	0.22118498832626
H	0.60299586089165	-3.95777593100878	0.23858402204662
H	1.48637750635344	-4.28204248485560	1.75510123889087
H	0.87857219743089	-0.46363330158035	-0.40632689785490
H	-0.12517063291488	-0.12275427305792	1.01919526881526

17b

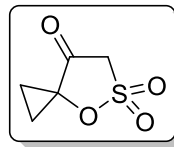
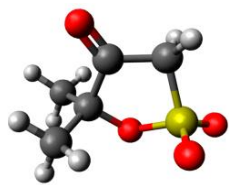


O	0.57586571167050	-1.51056192860486	-0.92798453444938
S	1.72758135316376	-0.81427552858509	-0.45954034498710
O	3.01153138369682	-1.42501004641705	-1.19879467067790
C	3.80799110616642	-0.42976454335373	-1.81533407271846
C	5.28625779323758	-0.52887059522359	-1.59967563211203
C	4.68943932088632	-0.89961601963263	-2.92291115793859
C	3.06417829970196	0.84694797045951	-1.82280719331348
C	3.61541620493380	2.04882960733833	-2.51703156317013
C	2.76233526159759	3.28604474231106	-2.33171629535478
O	2.89646114066774	3.99694211392872	-1.20994256777110
C	3.87459306220189	3.66905346271400	-0.22665887803258

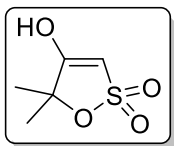
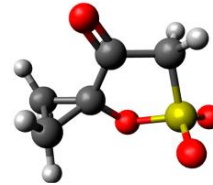
O	1.96220269964785	3.63625205941001	-3.15364472869580
C	1.91372651328826	0.76352239458553	-1.16149649471513
O	1.96367506708235	-0.77925076452561	0.94842253711487
H	5.60709524481715	-1.33237949789499	-0.95102775990773
H	5.85376198340149	0.38811229534199	-1.51669238592757
H	4.61665010805827	-1.95176363952080	-3.16211636052821
H	4.83491119400953	-0.24104639938814	-3.76840402221093
H	3.65211124466615	1.85351827817824	-3.58984422722654
H	4.64203751542813	2.22043043522524	-2.18558468928448
H	4.88291017350169	3.84642206971383	-0.60382080882330
H	3.77225972247839	2.64086145318709	0.12061548744686
H	3.68825695719846	4.34111777954386	0.60723489767944
H	1.16042093849781	1.51825430120904	-0.98931453439589



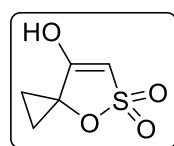
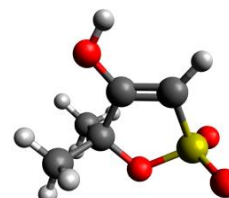
1a



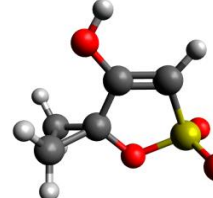
1b



7a



7b



ДОДАТОК В Біологічні дослідження

Цитотоксичність щодо клітин тричі негативного раку молочної залози лінії MDA-MB-231 Дослідження проводили на клітинах тричі негативного раку молочної залози лінії MDA-MB-231 та немалігнізованих клітинах МАЕС. Клітини інкубували у модифікованому за Дульбекко середовищі Ігла (DMEM) з додаванням L-глутаміну (4 ммоль/л; Biowest, Ньюайє, Франція), 10% ембріональної сироватки телят (Biowest) та гентаміцину (40 мкг/мл; Merck, Дармштадт, Німеччина). Інкубацію проводили при 37 °С в атмосфері з 5% вмістом CO₂. Досліджувані сполуки розчиняли у ДМСО до концентрації 50 мМ. Аліквоту стокового розчину додавали до інкубаційного середовища методом двократних серійних розведень. Діапазон робочих концентрацій становив 0,5–0,0078125 мМ. До контрольних зразків додавали ДМСО та проводили аналогічні маніпуляції. Цитотоксичність визначали фотометричним методом після забарвлення клітин 0,5% розчином кристалічного фіолетового у 70% метиловому спирті. Фарбування тривало 10 хв. Надлишок барвника змивали дистильованою водою. Оптичне поглинання при 540 нм вимірювали на планшетному спектрофотометрі (Labsystems Multiskan PLUS, Вантаа, Фінляндія). Зміну кількості клітин (%) розраховували за формулою:

$$CD = \left(1 - \frac{D_{\text{досл}}}{D_{\text{контр}}} \right) \cdot 100\%$$

де CD — відносна зміна кількості клітин, %; $D_{\text{досл}}$ — оптична густина досліджуваного зразка при 540 нм; $D_{\text{контр}}$ — оптична густина контрольного зразка при 540 нм. Отримані результати залежності «доза-ефект» обробляли згідно з рівнянням Гілла у випадках, коли цитотоксичність перевищувала 85–90 %. Дослідження проводили у триразовій повторності.

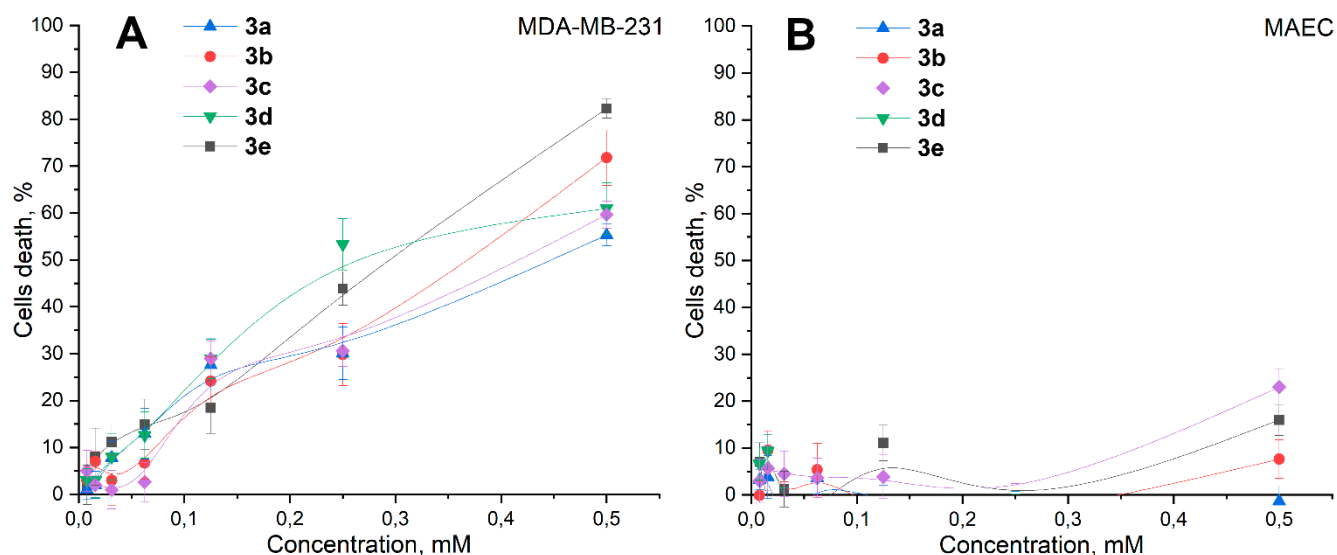


Рисунок В.1 - Цитотоксичність β -кето γ -сультонів **1a–e** а щодо лінії клітин тричі негативного раку молочної залози MDA-MB-231 (A) та немалігнізованих клітин MAEC (B) ($M \pm SD$).

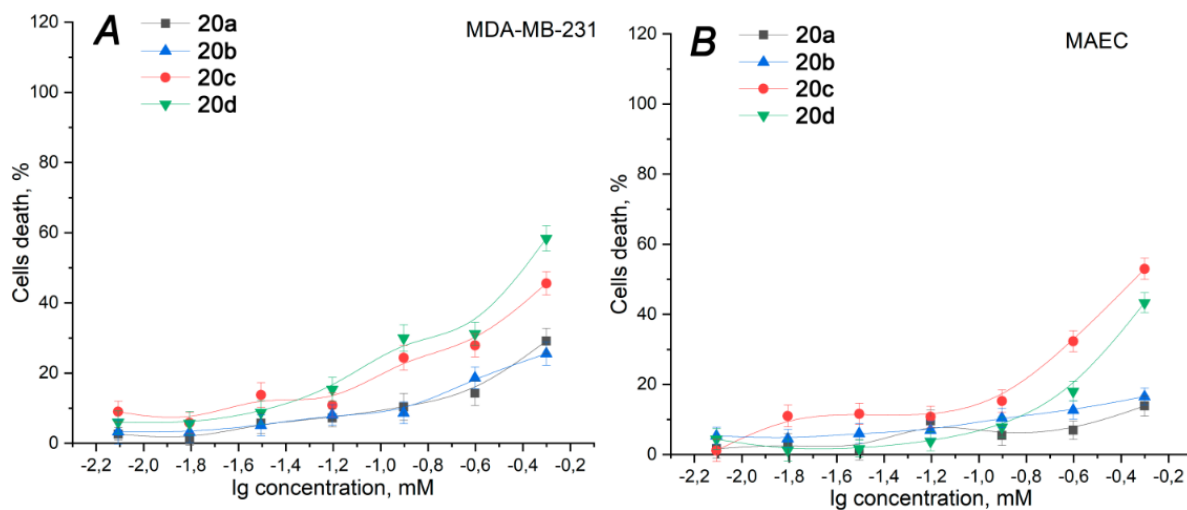


Рисунок В.2 - Цитотоксичність похідних β -кето γ -сультонів **20a–d** а щодо лінії клітин тричі негативного раку молочної залози MDA-MB-231 (A) та немалігнізованих клітин MAEC (B) ($M \pm SD$).

ДОДАТОК Г *In silico* дослідження методом молекулярного докінгу

Підготовка білкових структур

Для проведення молекулярного докінгу як молекулярні мішені було обрано: естрогеновий рецептор альфа (ER α , PDB ID: 1X7R), фактор росту ендотелію судин (VEGF, PDB ID: 4ASD), янус-кіназу 2 (JAK-2, PDB ID: 3KRR), циклін-залежну кіназу 1 (CDK 1, PDB ID: 4YC6), білок В-клітинної лімфоми 2 (BCL-2, PDB ID: 4AQ3), людську цитохром-P450-ароматазу (PDB ID: 4GL7), рецептор епідермального фактора росту (EGFR, PDB ID: 3UG2), CDC-подібну кіназу 4 (CLK4, PDB ID: 6FYV), моноаміноксидазу В (MAO B, PDB ID: 2XFU) та декарбоксилазу ароматичних L-амінокислот (AAAD, PDB ID: 8ORA).

Трьохвимірні (3D) кристалічні структури обраних білкових мішеней були завантажені з банку даних RCSB Protein Data Bank (PDB) (<https://www.rcsb.org>). Підготовка завантажених структур до докінгу полягала у видаленні сторонніх малих молекул та молекул води, після чого проводили розподіл зарядів на молекулі білка. Положення ко-кристалізованих лігандів у структурах з RCSB PDB використовували для визначення порожнини зв'язування білків та параметрів розрахункової сітки (*grid boxes*) для подальшого проведення докінгу.

Процедура докінгу

Підготовлені структури білків були перетворені у формат макромолекул AutoDock за допомогою програми OpenBabel. Дослідження проводили з використанням програмного забезпечення AutoDock v.4.2.6 [14] за Ламарківським генетичним алгоритмом (LGA). Кожен цикл докінгу включав 100 розв'язків при розмірі популяції 500, кількості обчислень 2 500 000 та максимальній кількості поколінь 27 000.

Після завершення процедури докінгу для пошуку найкращого кластера з найнижчою енергією зв'язування генерували кластери за середньоквадратичним відхиленням (RMSD) з толерантністю (допусками) 0,25; 0,50 та 1. Для аналізу результатів використовували пакет AutoDockTools 1.4.4 [14]. Для подальшого аналізу зберігали конформаційну позу, що демонструвала найвищу негативну спорідненість (найнижчу енергію зв'язування) для кожної сполуки. Візуалізацію характерних взаємодій докованих сполук із цільовими білками здійснювали за допомогою програми BIOVIA Discovery Studio.

Візуалізація взаємодії докованих сполук із білковими мішенями

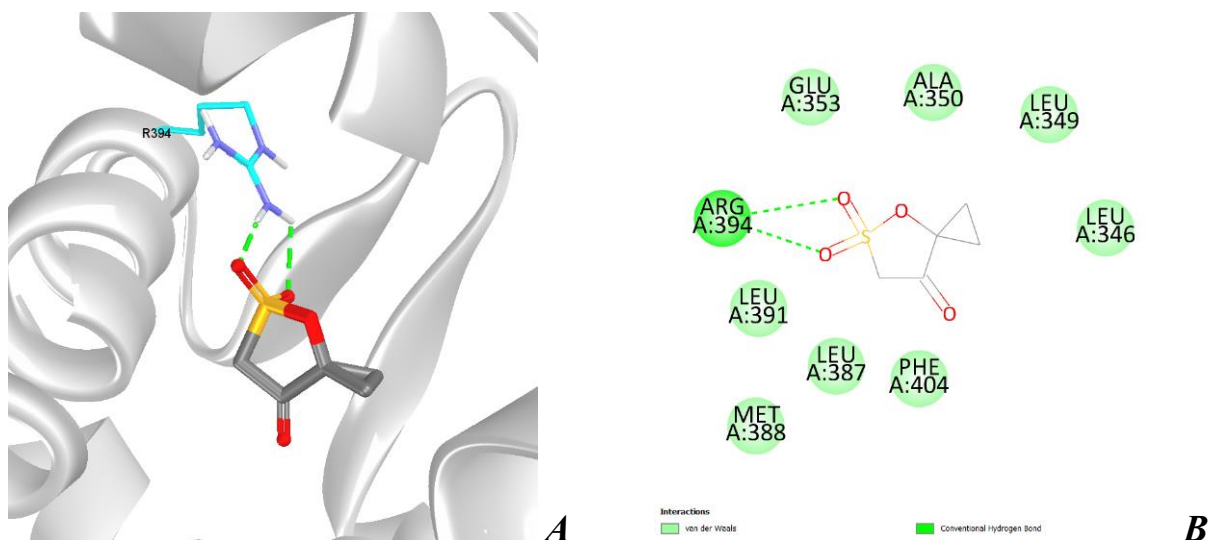


Рисунок Г.1 — Схематична 3D-візуалізація взаємодії між естрогеновим рецептором альфа (PDB ID: 1X7R) та сполукою **1b** (А); 2D-діаграма міжмолекулярних взаємодій (Б).

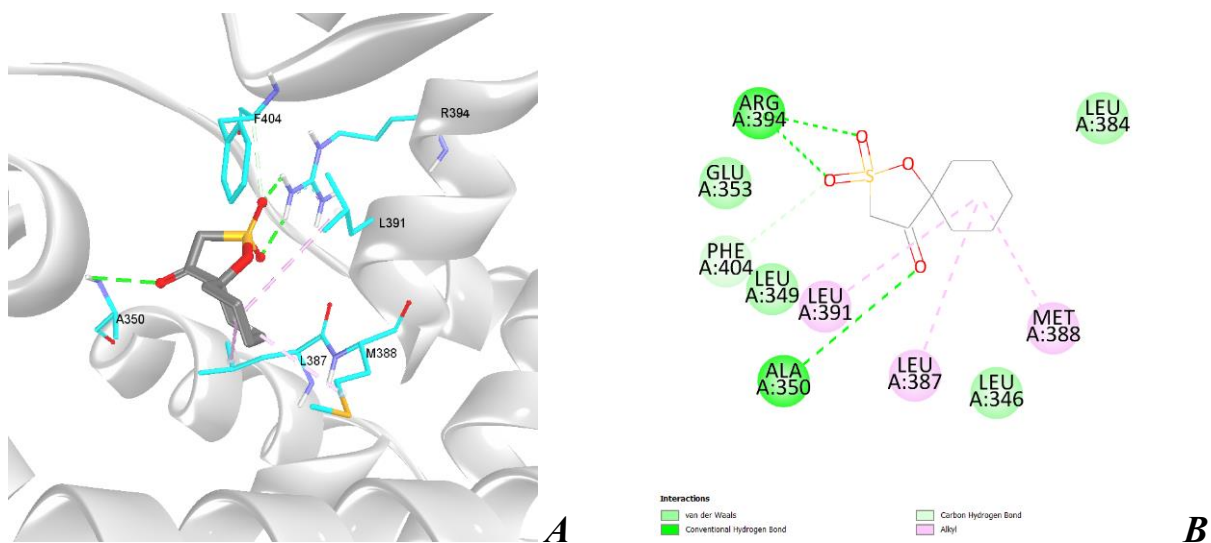


Рисунок Г.2 — Схематична 3D-візуалізація взаємодії між естрогеновим рецептором альфа (PDB ID: 1X7R) та сполукою **1e** (A); 2D-діаграма міжмолекулярних взаємодій (Б).

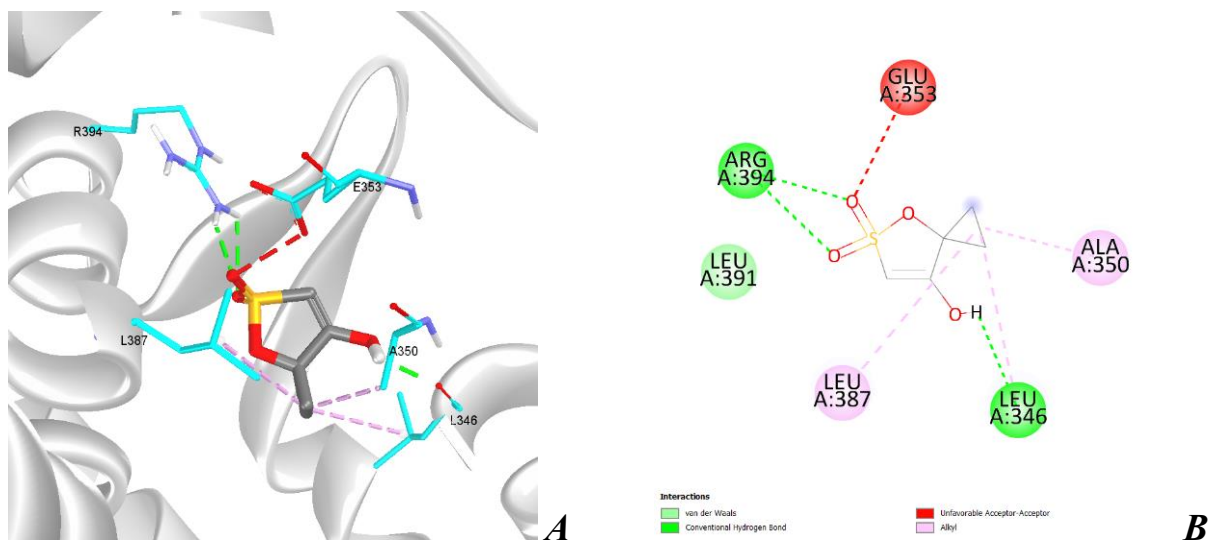


Рисунок Г.3 — Схематична 3D-візуалізація взаємодії між естрогеновим рецептором альфа (PDB ID: 1X7R) та сполукою **7b** (A); 2D-діаграма міжмолекулярних взаємодій (Б).

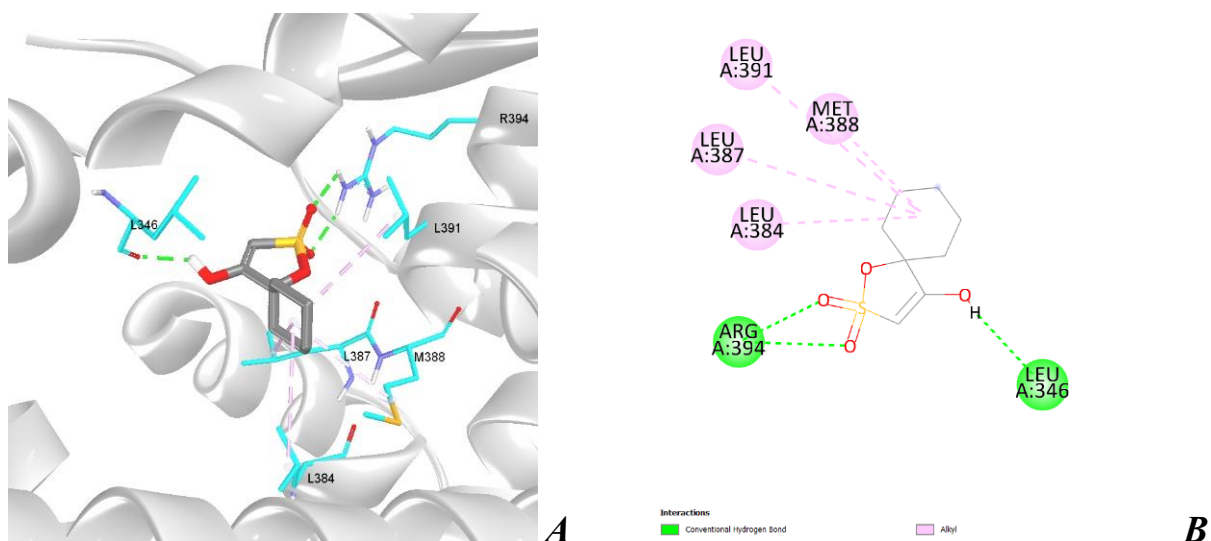


Рисунок Г.4 — Схематична 3D-візуалізація взаємодії між естрогеновим рецептором альфа (PDB ID: 1X7R) та сполукою **7e** (A); 2D-діаграма міжмолекулярних взаємодій (Б).

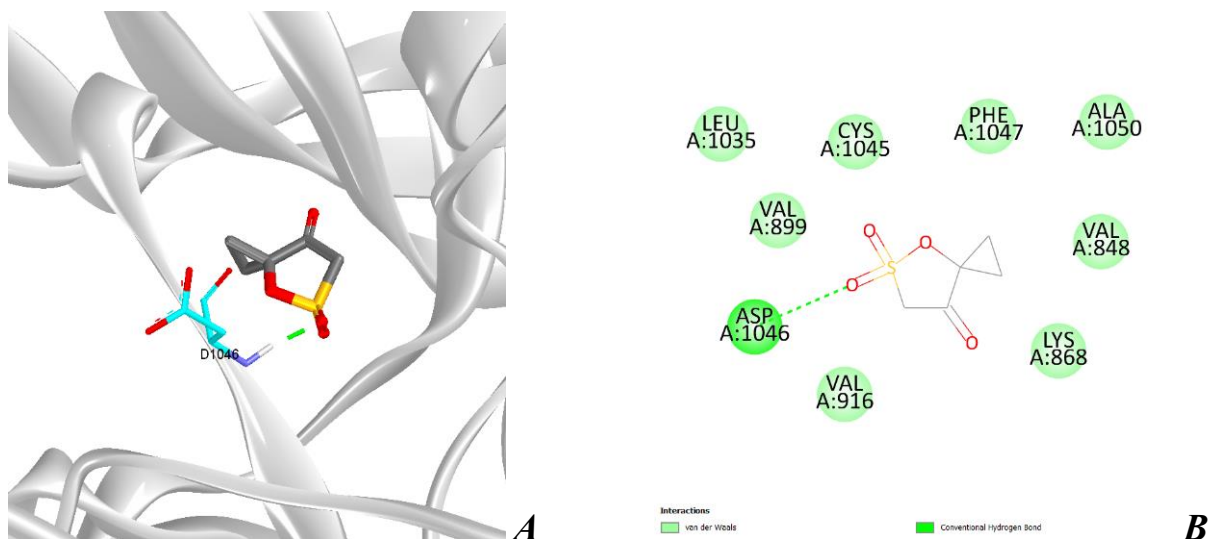


Рисунок Г.5 — Схематична 3D-візуалізація взаємодії між фактором росту ендотелію судин (PDB ID: 4ASD) та сполукою **1b** (A); 2D-діаграма міжмолекулярних взаємодій (Б).

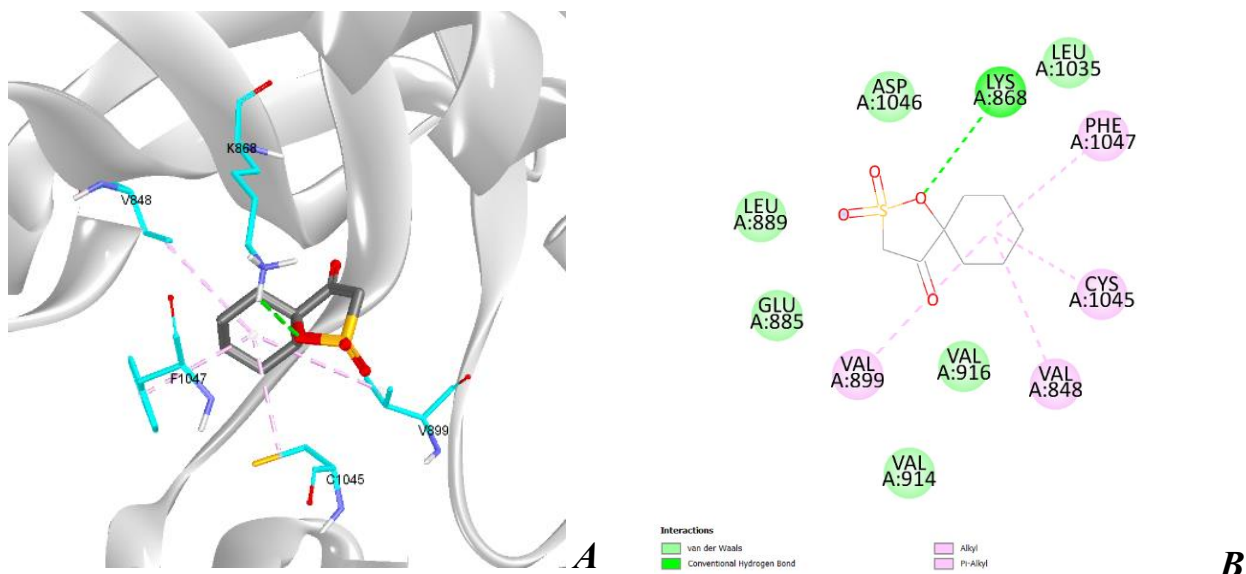


Рисунок Г.6 — Схематична 3D-візуалізація взаємодії між фактором росту ендотелію судин (PDB ID: 4ASD) та сполукою **1e** (A); 2D-діаграма міжмолекулярних взаємодій (Б).

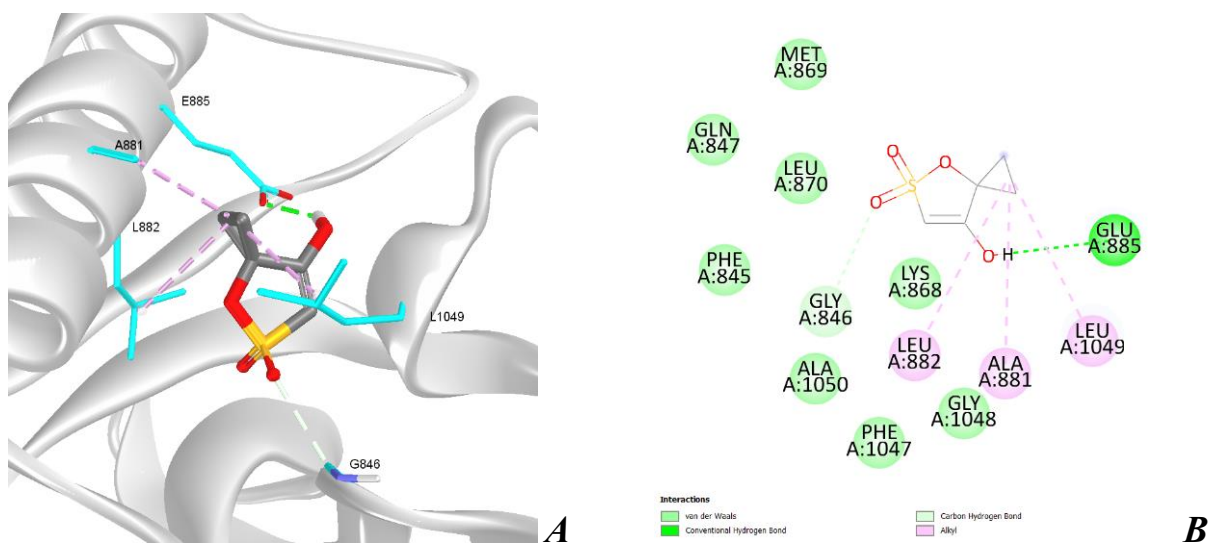


Рисунок Г.7 — Схематична 3D-візуалізація взаємодії між фактором росту ендотелію судин (PDB ID: 4ASD) та сполукою **7b** (A); 2D-діаграма міжмолекулярних взаємодій (Б).

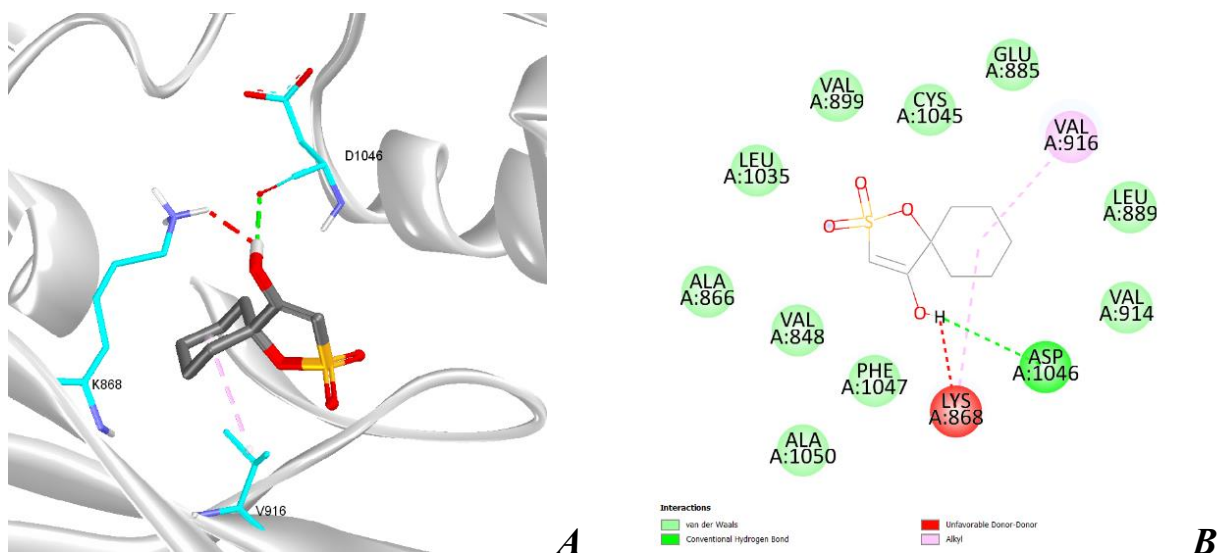


Рисунок Г.8 — Схематична 3D-візуалізація взаємодії між фактором росту ендотелію судин (PDB ID: 4ASD) та сполукою **7e** (А); 2D-діаграма міжмолекулярних взаємодій (Б).

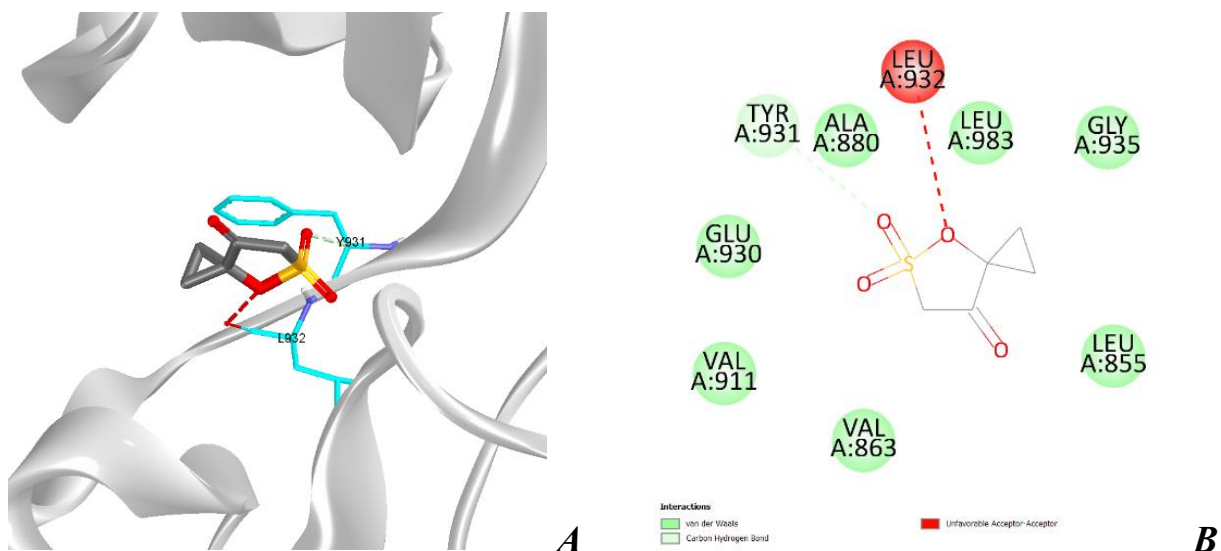


Рисунок Г.9 — Схематична 3D-візуалізація взаємодії між янус-кіназою 2 (PDB ID: 3KRR) та сполукою **1b** (А); 2D-діаграма міжмолекулярних взаємодій (Б).

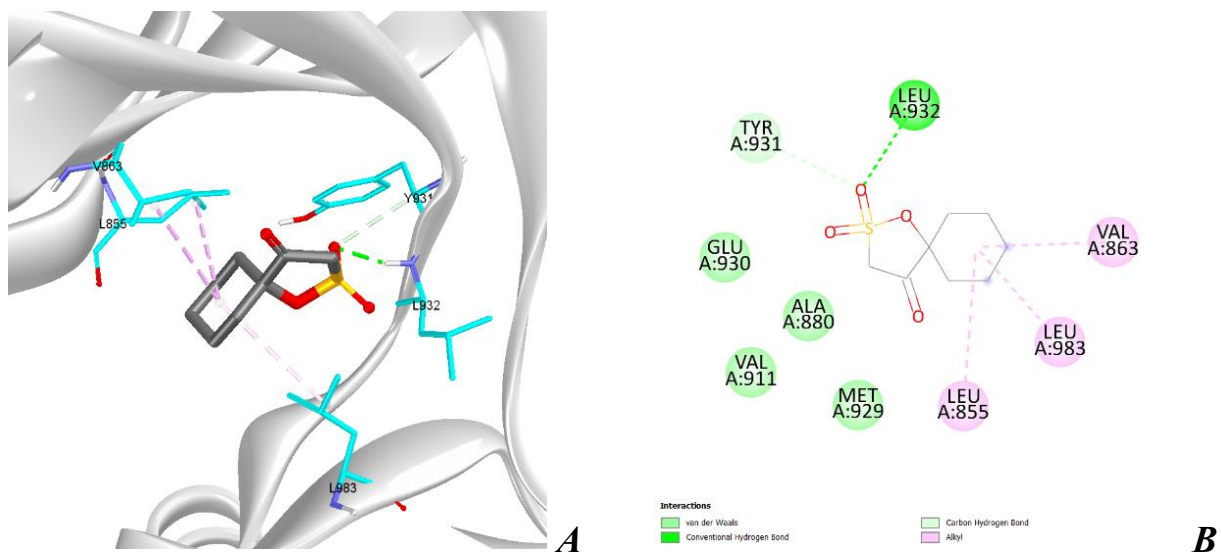


Рисунок Г.10 — Схематична 3D-візуалізація взаємодії між янус-кіназою 2 (PDB ID: 3KRR) та сполукою **1e** (A); 2D-діаграма міжмолекулярних взаємодій (Б).

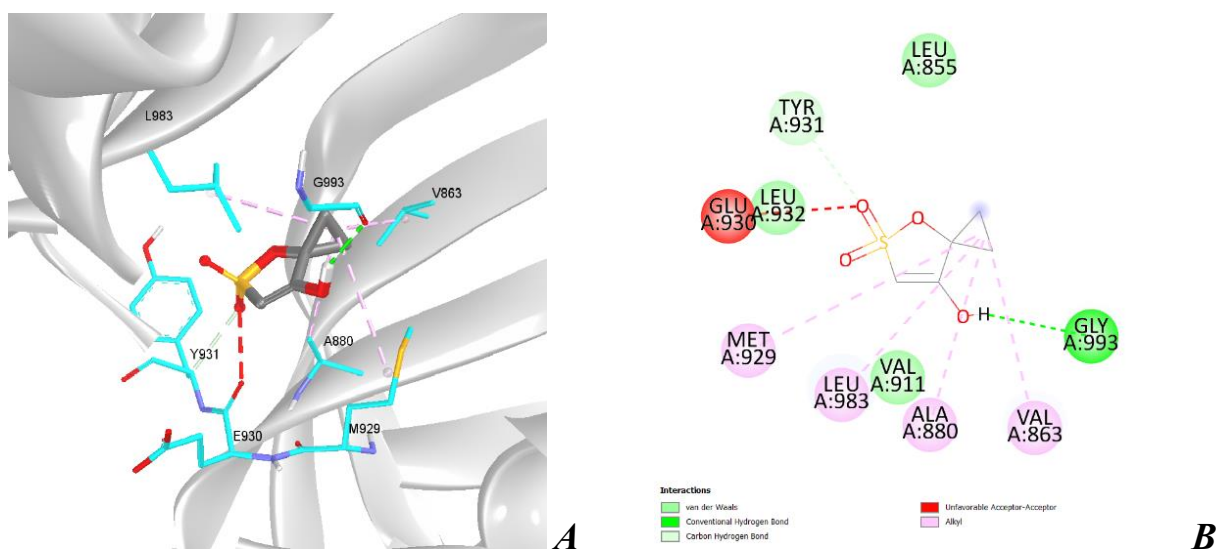


Рисунок Г.11 — Схематична 3D-візуалізація взаємодії між янус-кіназою 2 (PDB ID: 3KRR) та сполукою **7b** (A); 2D-діаграма міжмолекулярних взаємодій (Б).

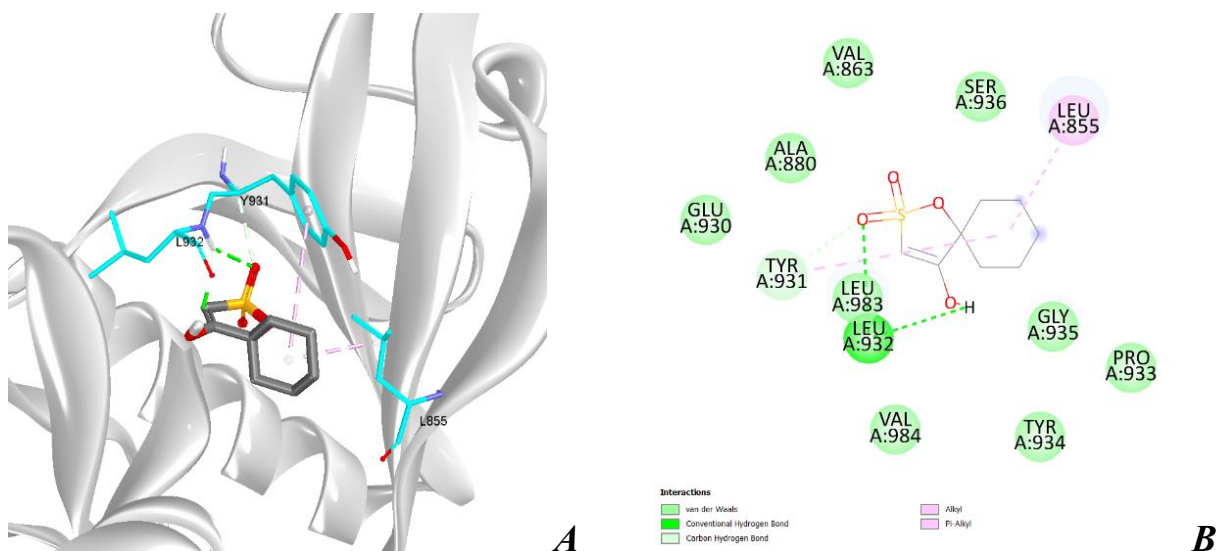


Рисунок Г.12 — Схематична 3D-візуалізація взаємодії між янус-кіназою 2 (PDB ID: 3KRR) та сполукою **7e** (A); 2D-діаграма міжмолекулярних взаємодій (Б).

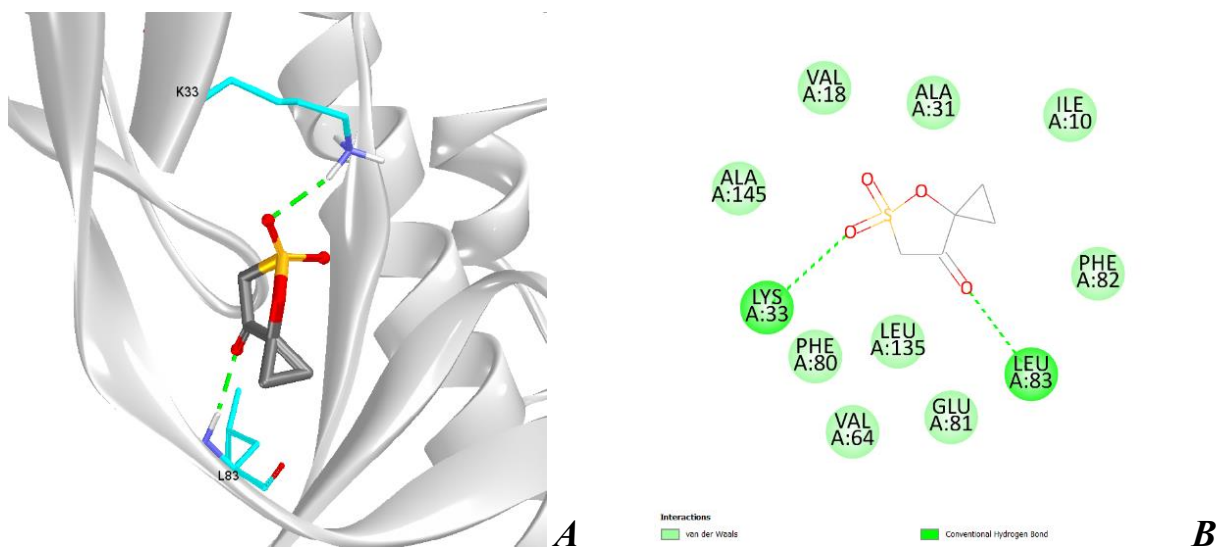


Рисунок Г.13 — Схематична 3D-візуалізація взаємодії між циклін-залежною кіназою 1 (PDB ID: 4YC6) та сполукою **1b** (A); 2D-діаграма міжмолекулярних взаємодій (Б).

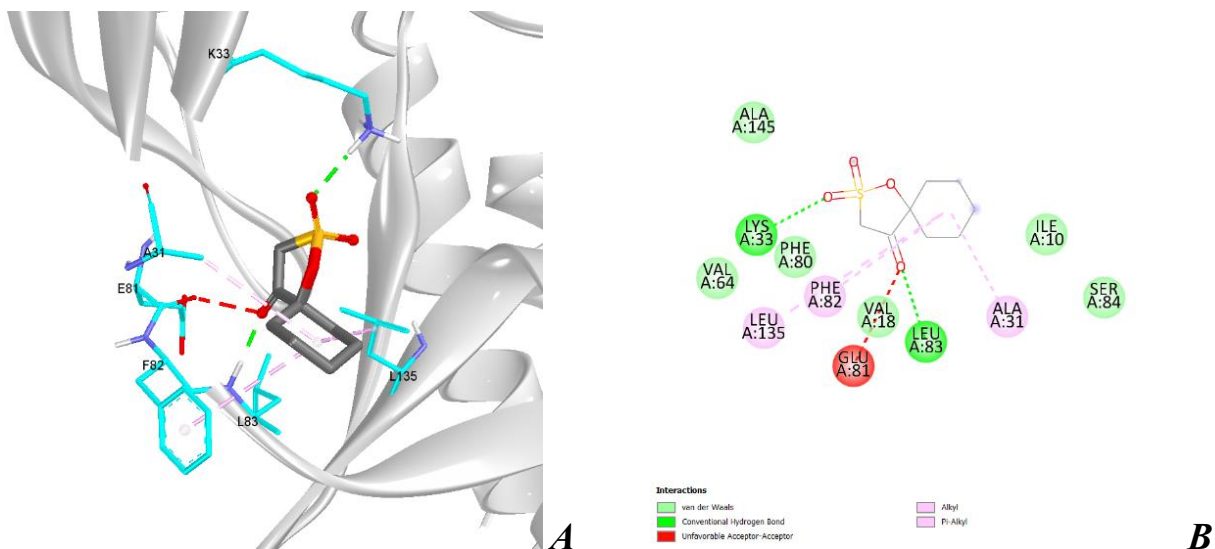


Рисунок Г.14 — Схематична 3D-візуалізація взаємодії між циклін-залежною кіназою 1 (PDB ID: 4YC6) та сполукою **1e** (A); 2D-діаграма міжмолекулярних взаємодій (Б).

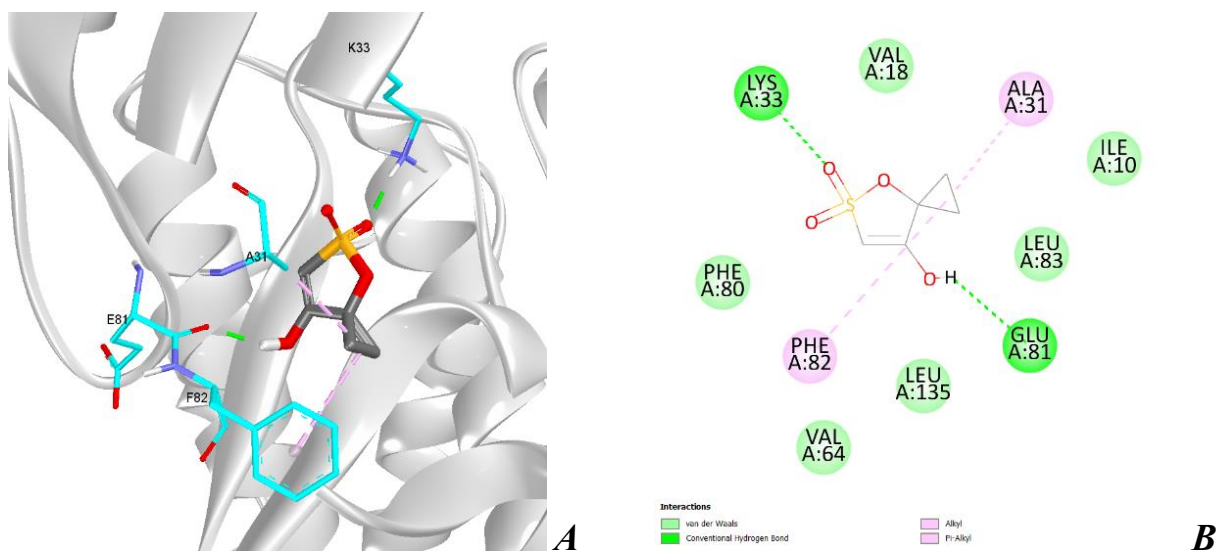


Рисунок Г.15 — Схематична 3D-візуалізація взаємодії між циклін-залежною кіназою 1 (PDB ID: 4YC6) та сполукою **7b** (A); 2D-діаграма міжмолекулярних взаємодій (Б).

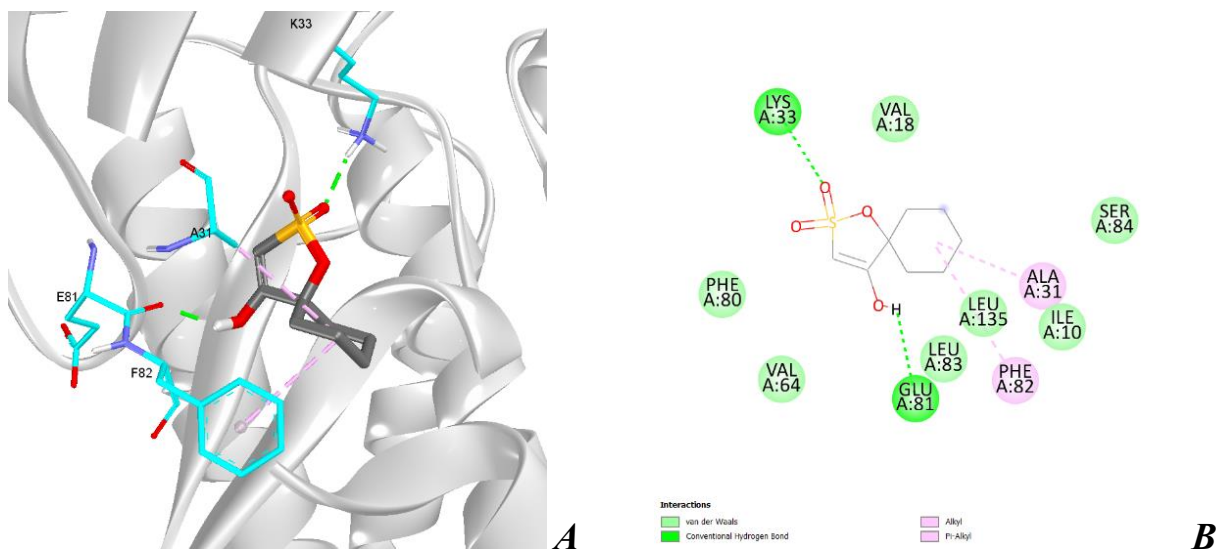


Рисунок Г.16 — Схематична 3D-візуалізація взаємодії між циклін-залежною кіназою 1 (PDB ID: 4YC6) та сполукою **7e** (A); 2D-діаграма міжмолекулярних взаємодій (Б).

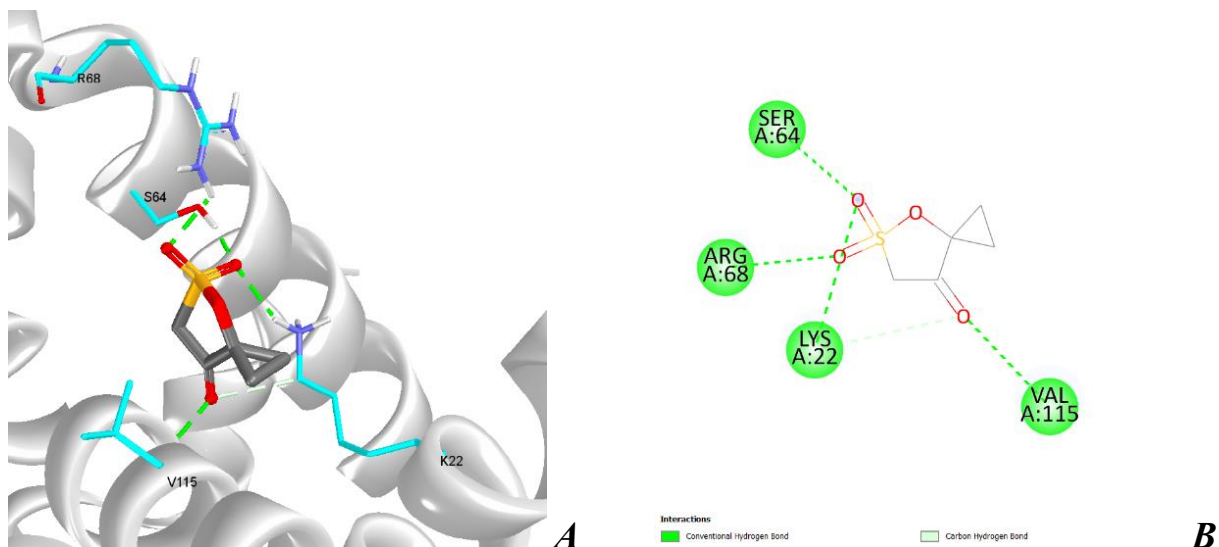


Рисунок Г.17 — Схематична 3D-візуалізація взаємодії між білком В-клітинної лімфоми 2 (PDB ID: 4AQ3) та сполукою **1b** (A); 2D-діаграма міжмолекулярних взаємодій (Б).

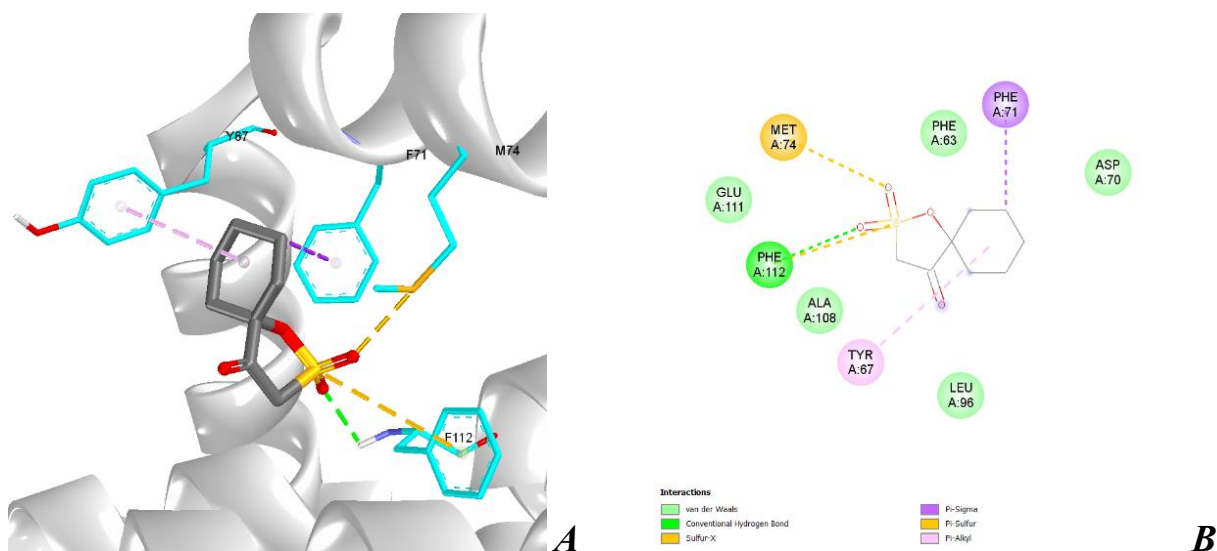


Рисунок Г.18 — Схематична 3D-візуалізація взаємодії між білком В-клітинної лімфоми 2 (PDB ID: 4AQ3) та сполукою **1e** (А); 2D-діаграма міжмолекулярних взаємодій (Б).

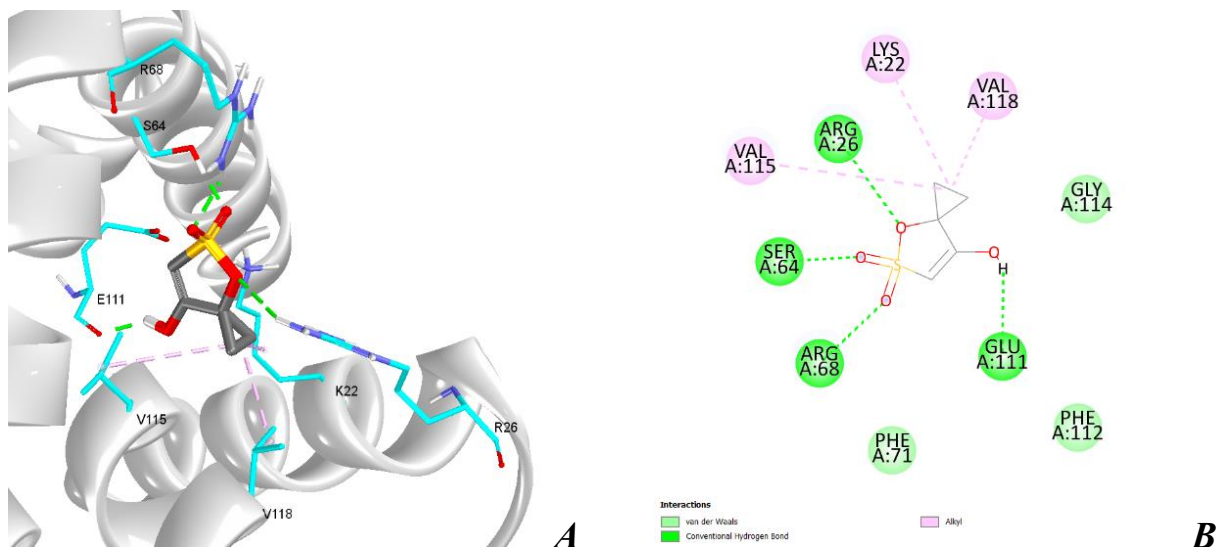


Рисунок Г.19 — Схематична 3D-візуалізація взаємодії між білком В-клітинної лімфоми 2 (PDB ID: 4AQ3) та сполукою **7b** (А); 2D-діаграма міжмолекулярних взаємодій (Б).

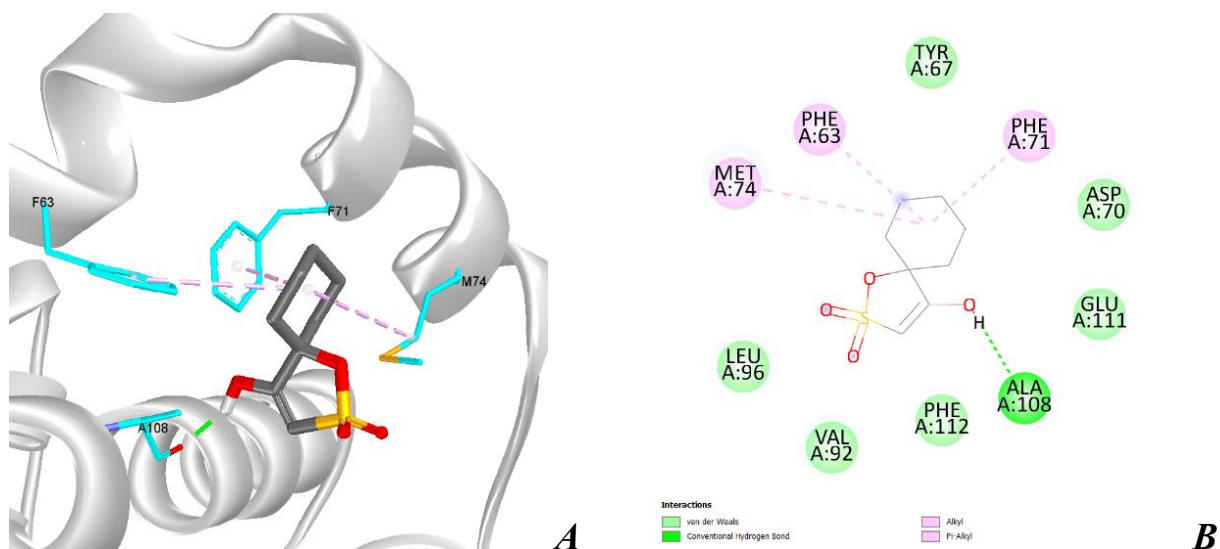


Рисунок Г.20 — Схематична 3D-візуалізація взаємодії між білком В-клітинної лімфоми 2 (PDB ID: 4AQ3) та сполукою **7e** (А); 2D-діаграма міжмолекулярних взаємодій (Б).

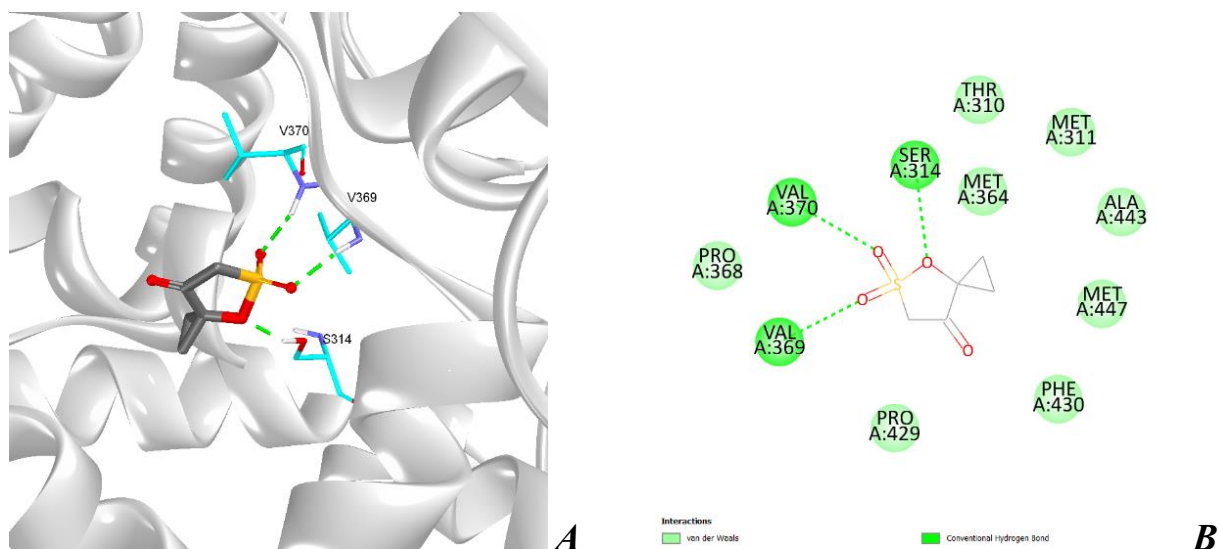


Рисунок Г.21 — Схематична 3D-візуалізація взаємодії між людською цитохром-*P450*-ароматазою (PDB ID: 4GL7) та сполукою **1b** (А); 2D-діаграма міжмолекулярних взаємодій (Б).

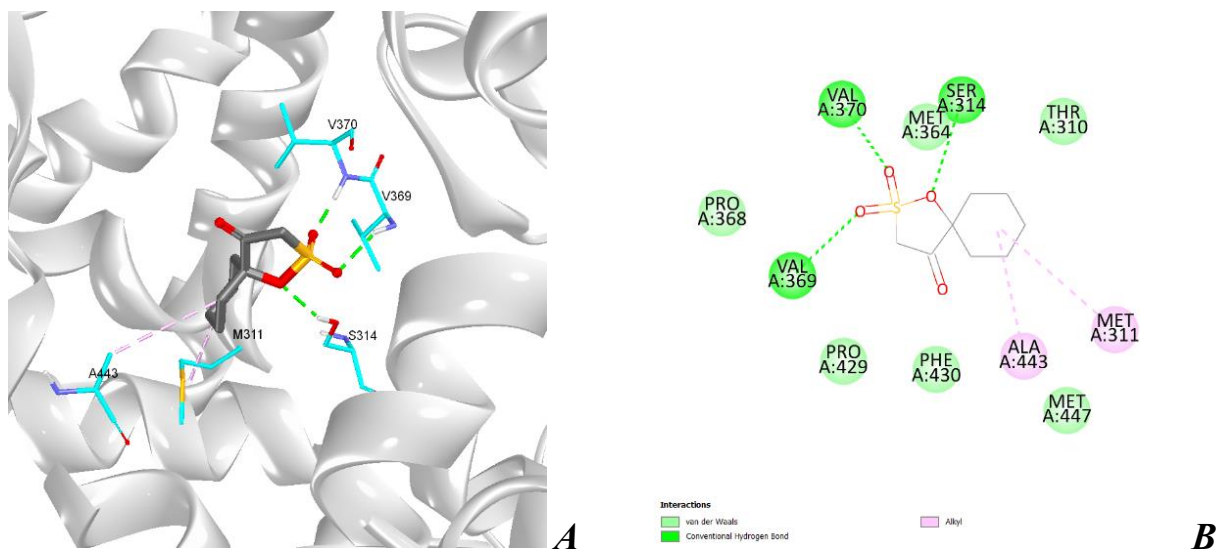


Рисунок Г.22 — Схематична 3D-візуалізація взаємодії між людською цитохром-*P450*-ароматазою (PDB ID: 4GL7) та сполукою **1e** (A); 2D-діаграма міжмолекулярних взаємодій (Б).

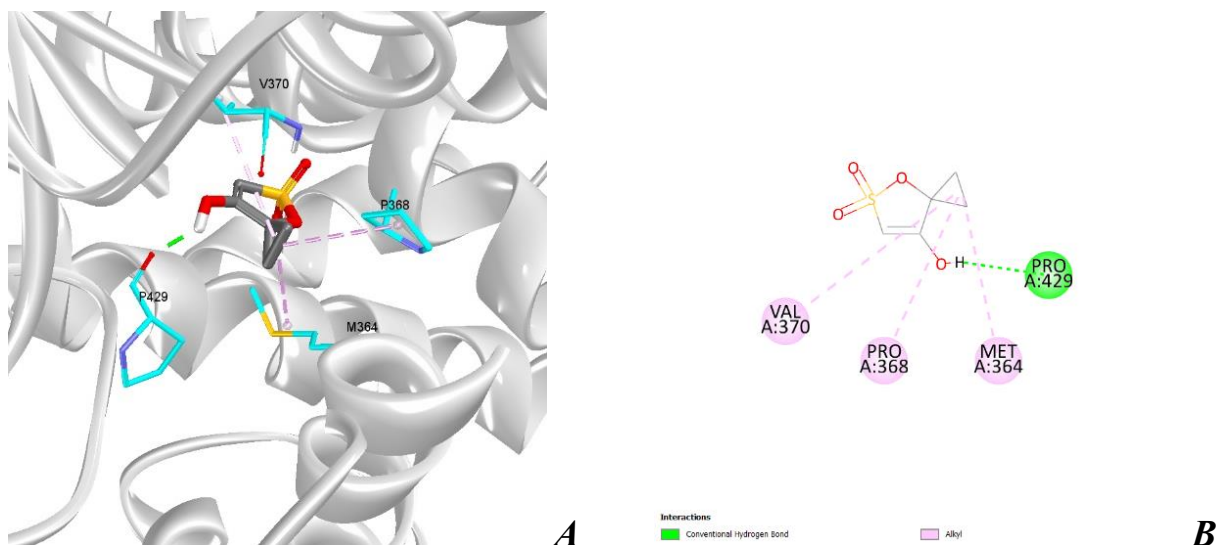


Рисунок Г.23 — Схематична 3D-візуалізація взаємодії між людською цитохром-*P450*-ароматазою (PDB ID: 4GL7) та сполукою **7b** (A); 2D-діаграма міжмолекулярних взаємодій (Б).

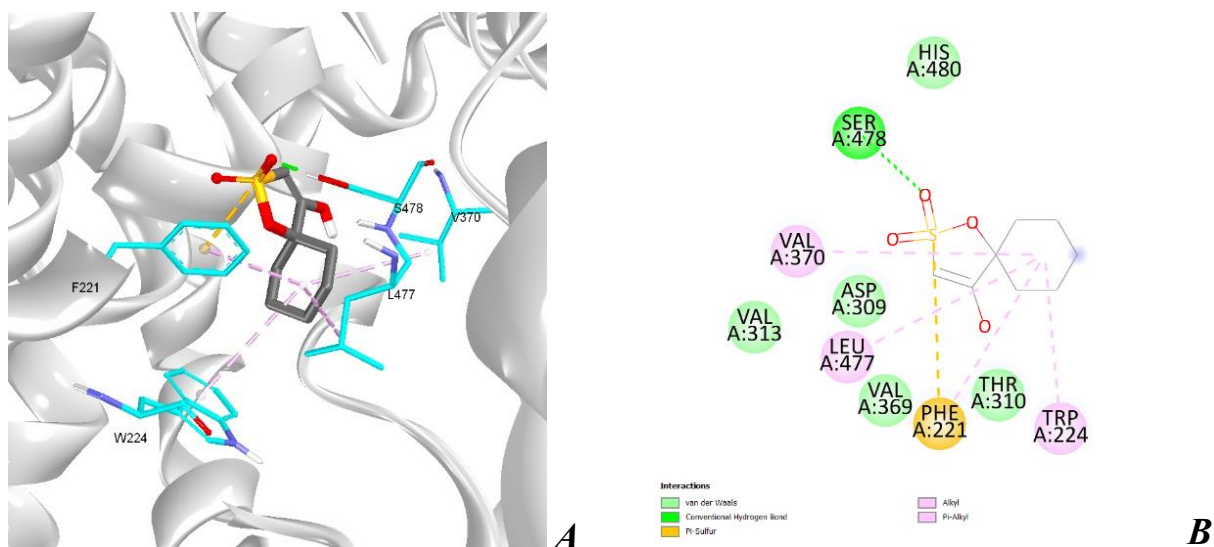


Рисунок Г.24 — Схематична 3D-візуалізація взаємодії між людською цитохром-*P450*-ароматазою (PDB ID: 4GL7) та сполукою **7e** (А); 2D-діаграма міжмолекулярних взаємодій (Б).

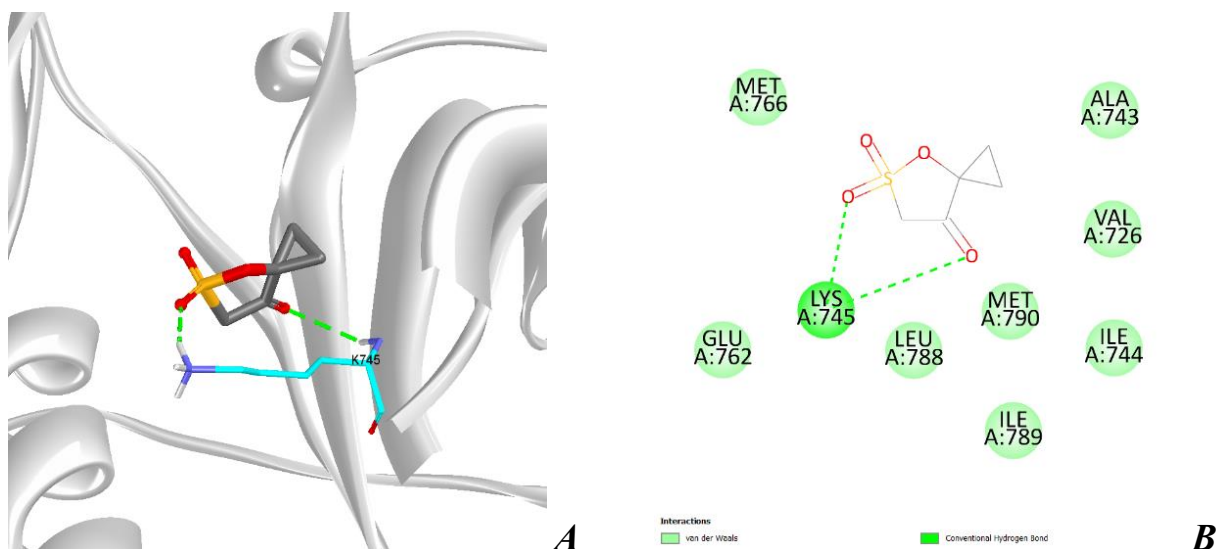


Рисунок Г.25 — Схематична 3D-візуалізація взаємодії між рецептором епідермального фактора росту (PDB ID: 3UG2) та сполукою **1b** (А); 2D-діаграма міжмолекулярних взаємодій (Б).

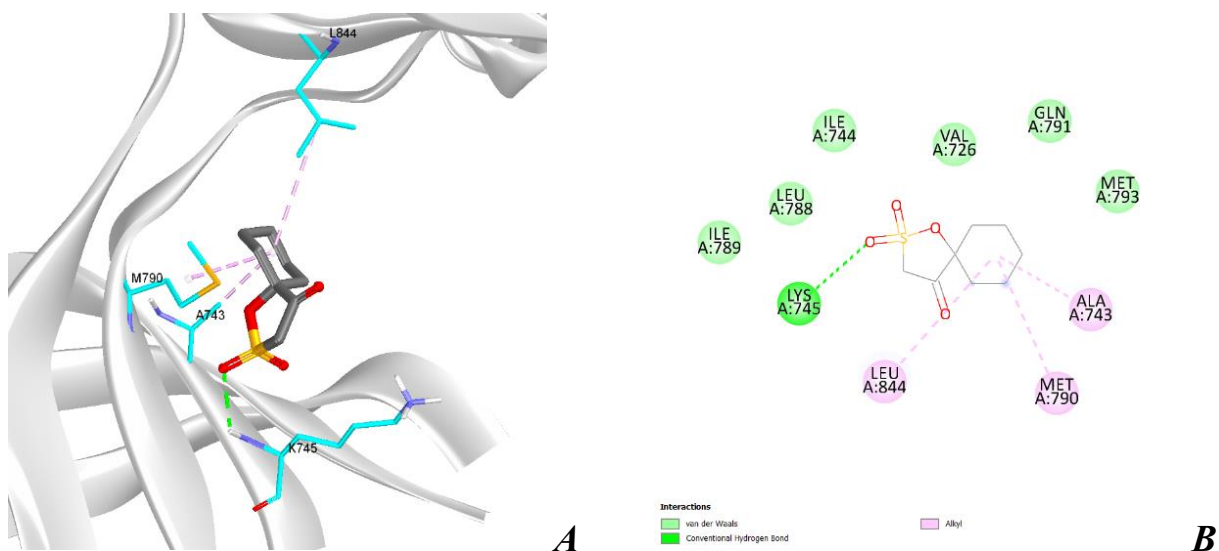


Рисунок Г.26 — Схематична 3D-візуалізація взаємодії між рецептором епідермального фактора росту (PDB ID: 3UG2) та сполукою **1e** (А); 2D-діаграма міжмолекулярних взаємодій (Б).

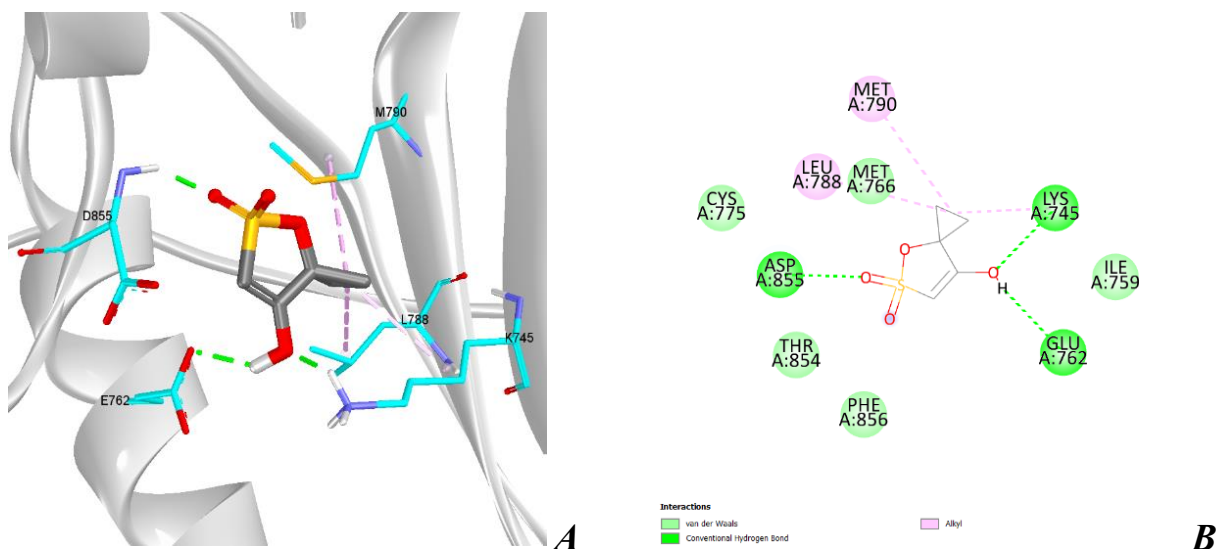


Рисунок Г.27 — Схематична 3D-візуалізація взаємодії між рецептором епідермального фактора росту (PDB ID: 3UG2) та сполукою **7b** (А); 2D-діаграма міжмолекулярних взаємодій (Б).

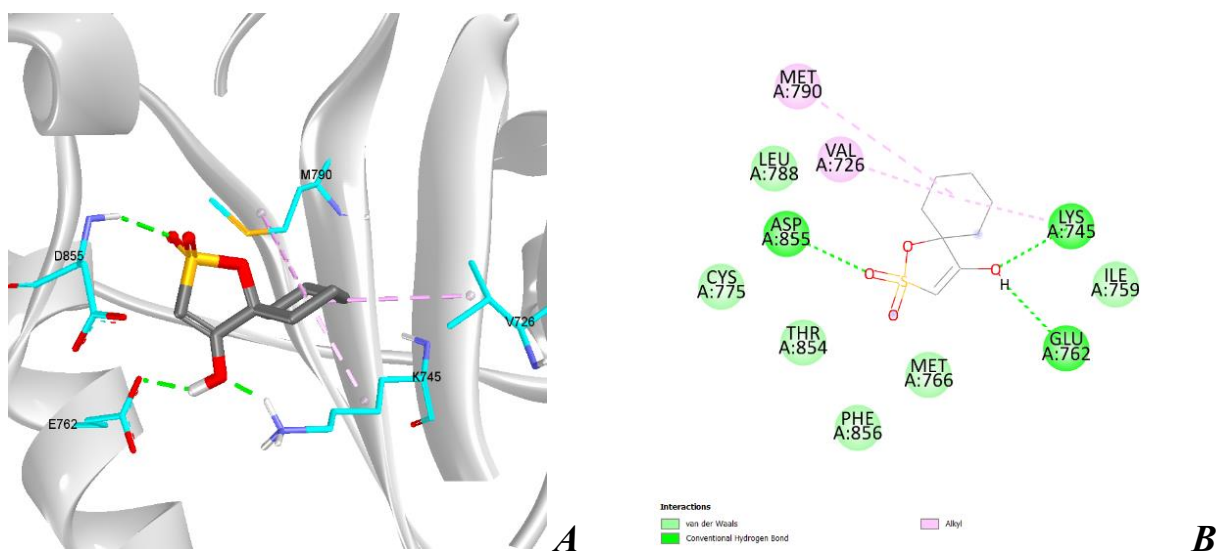


Рисунок Г.28 — Схематична 3D-візуалізація взаємодії між рецептором епідермального фактора росту (PDB ID: 3UG2) та сполукою **7e** (А); 2D-діаграма міжмолекулярних взаємодій (Б).

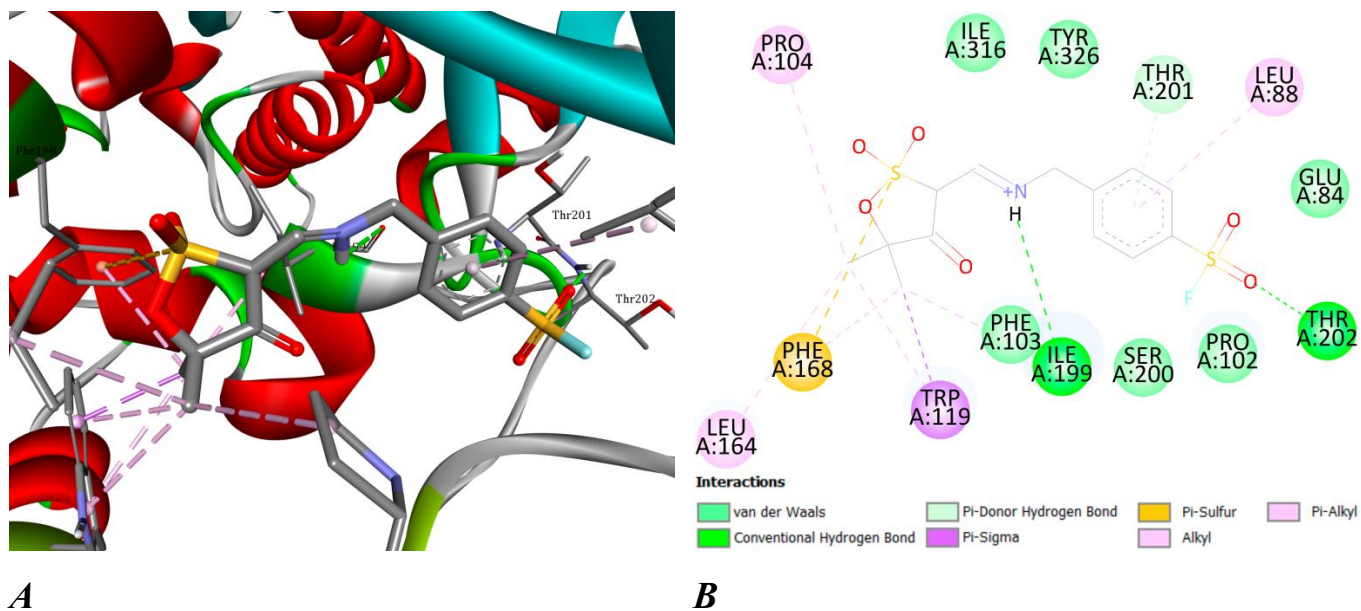


Рисунок Г.29 — Схематична 3D-візуалізація взаємодії між моноаміноксидазою В (MAO B) (PDB ID: 2XFU) та сполукою **20c** (А); 2D-діаграма міжмолекулярних взаємодій (Б).

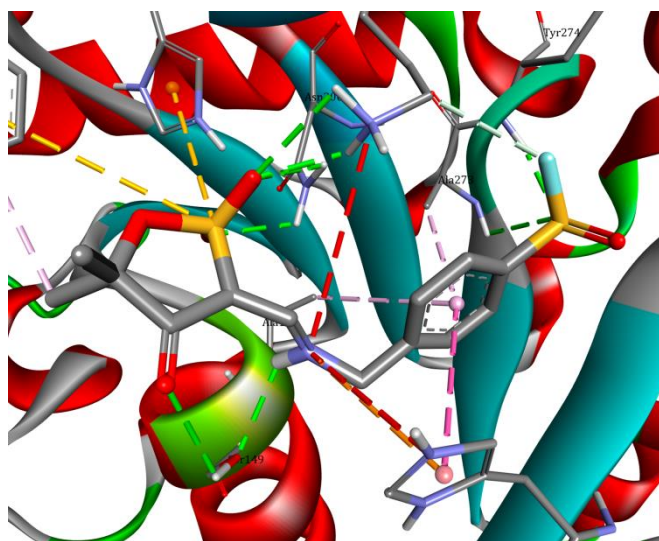
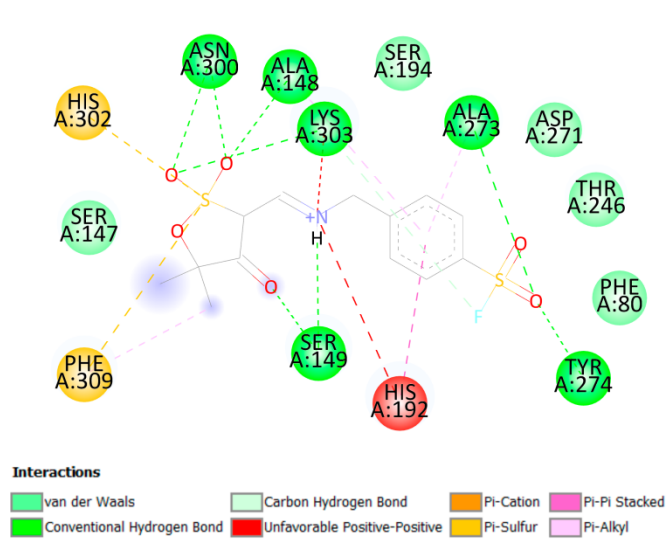
*A**B*

Рисунок Г.30 — Схематична 3D-візуалізація взаємодії між декарбоксилазою ароматичних L-амінокислот (AAAD) (PDB ID: 8ORA) та сполукою **20c** (А); 2D-діаграма міжмолекулярних взаємодій (Б).

ДОДАТОК Д Спектральні характеристики досліджуваних сполук методами ЯМР та ІЧ

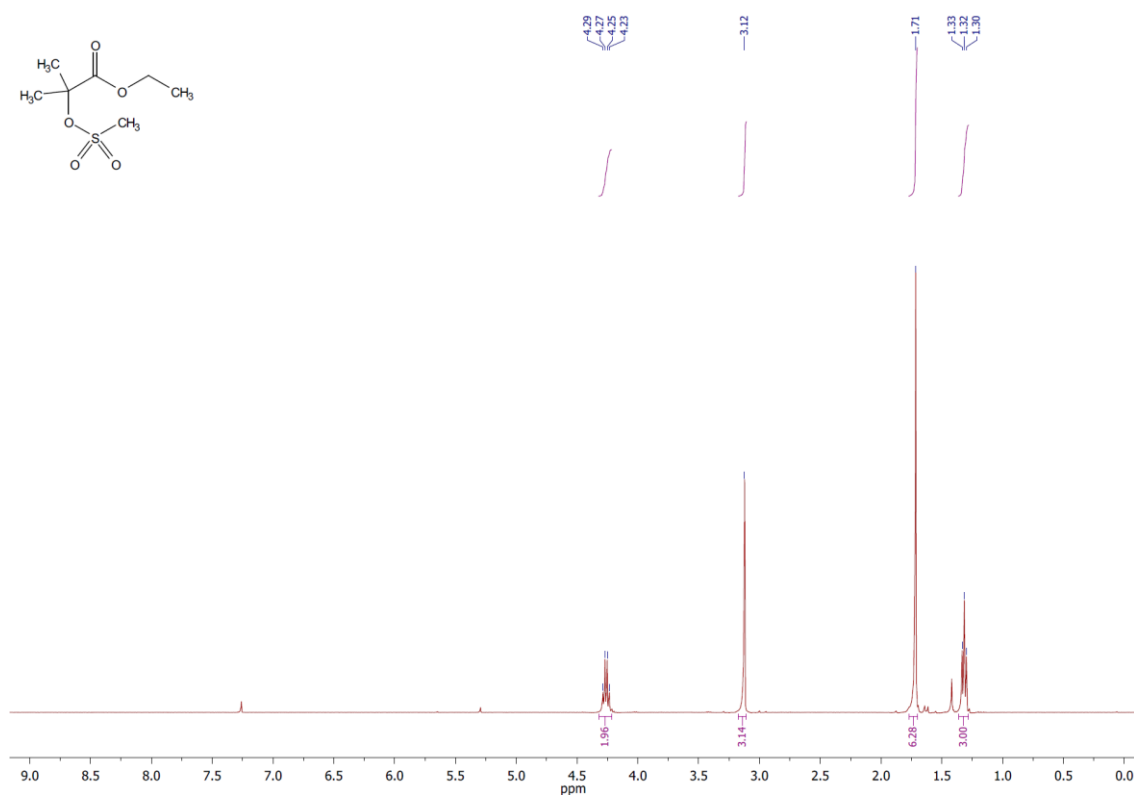


Рисунок Д.1 — ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) спектр сполуки **3a**

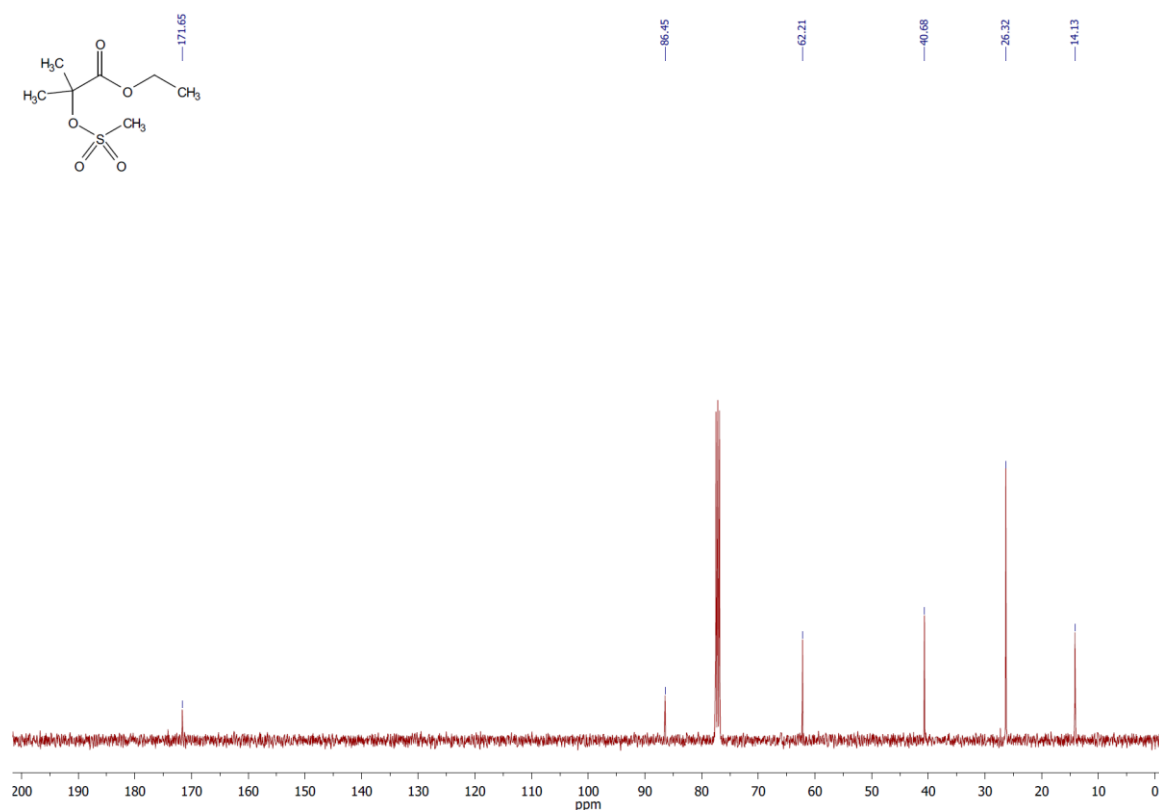
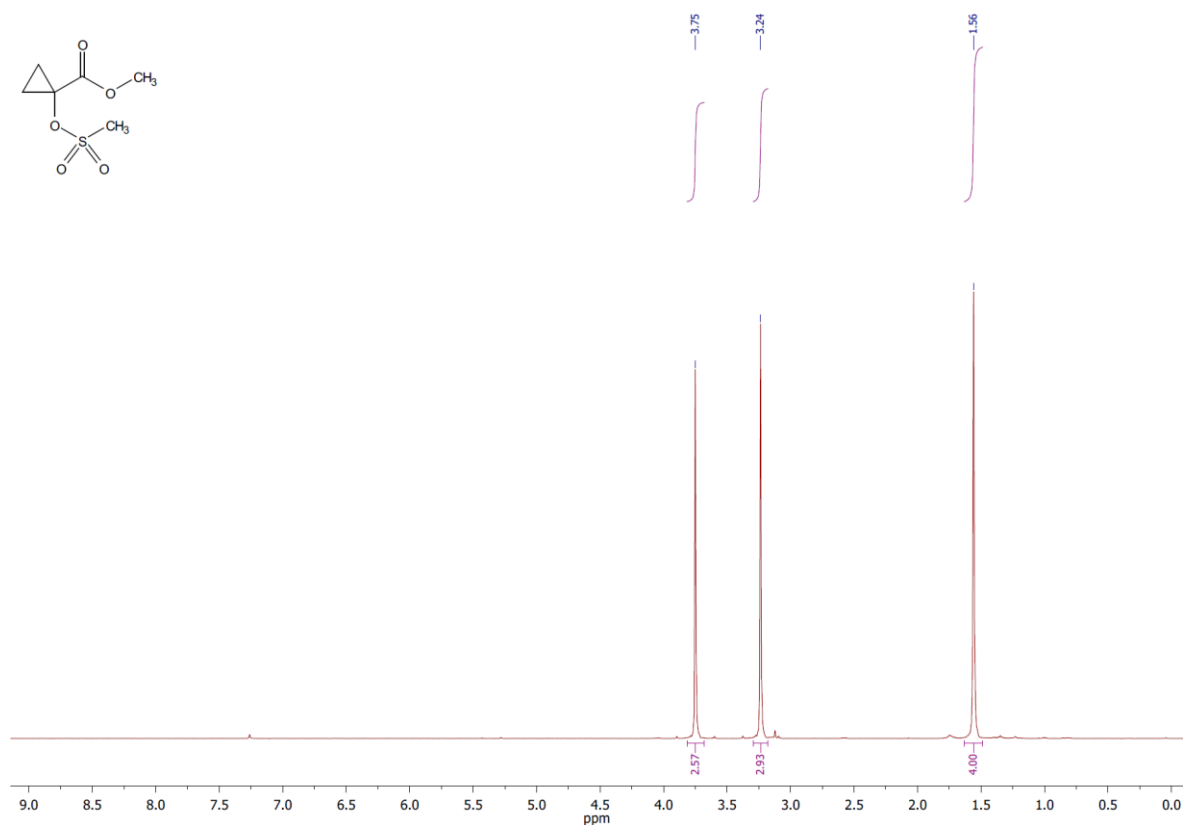
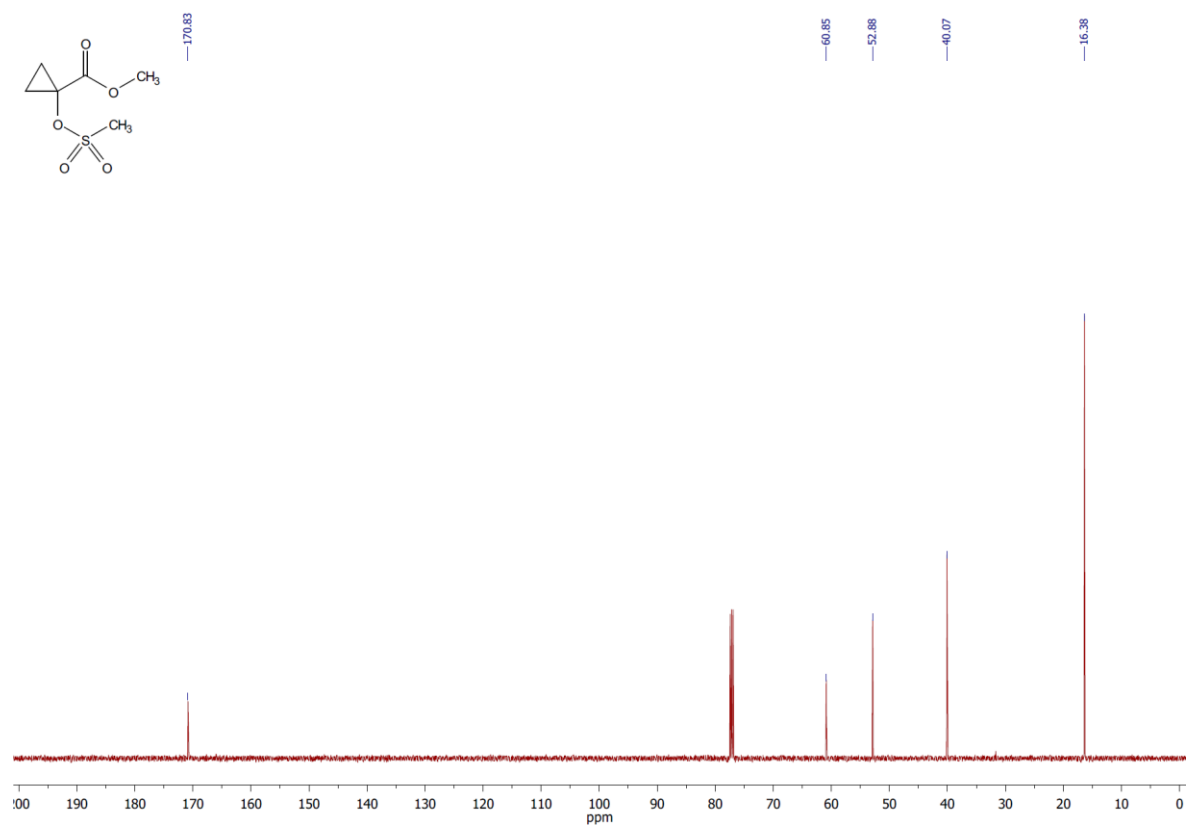
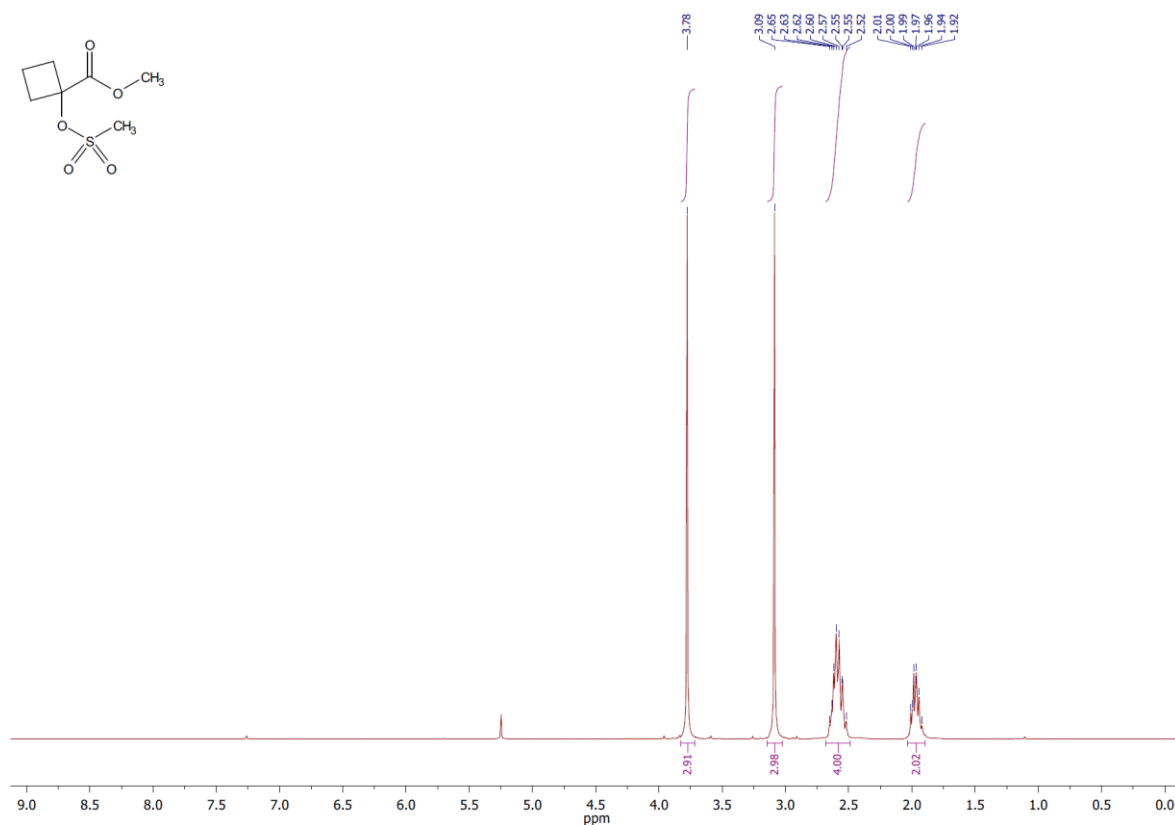
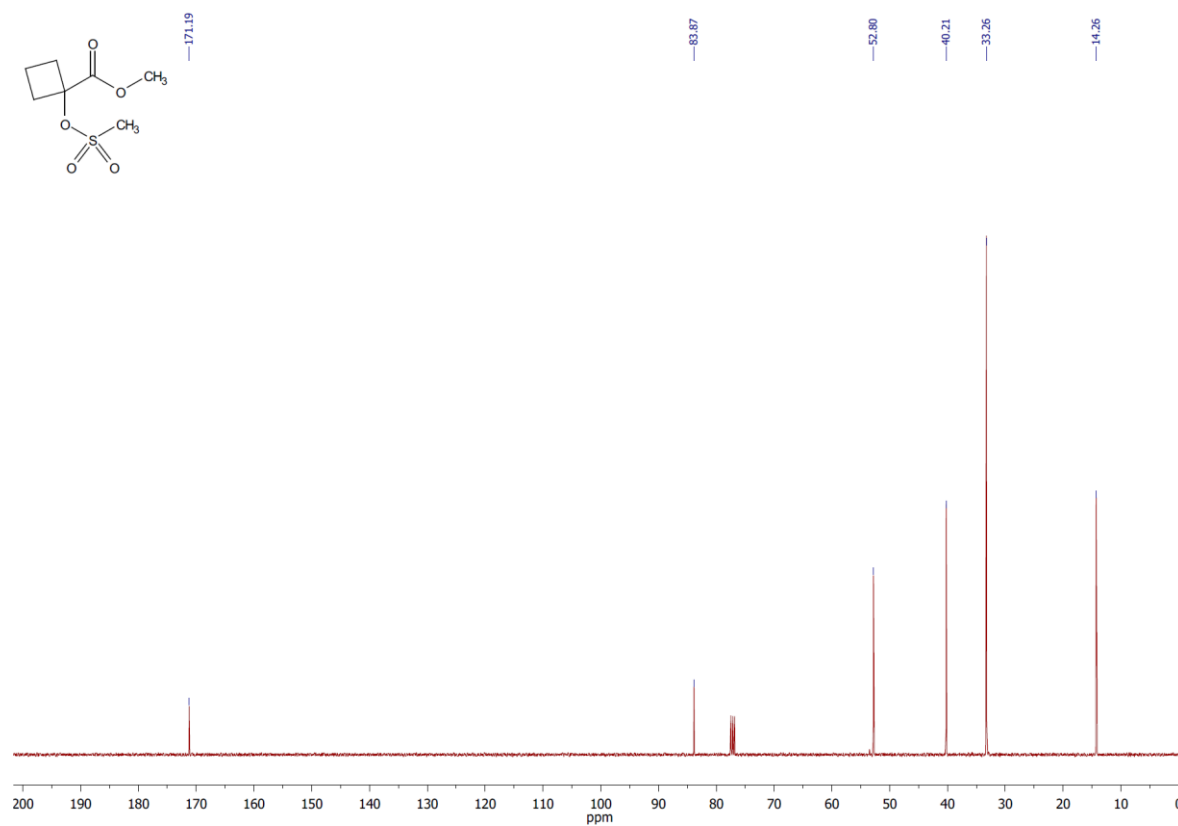
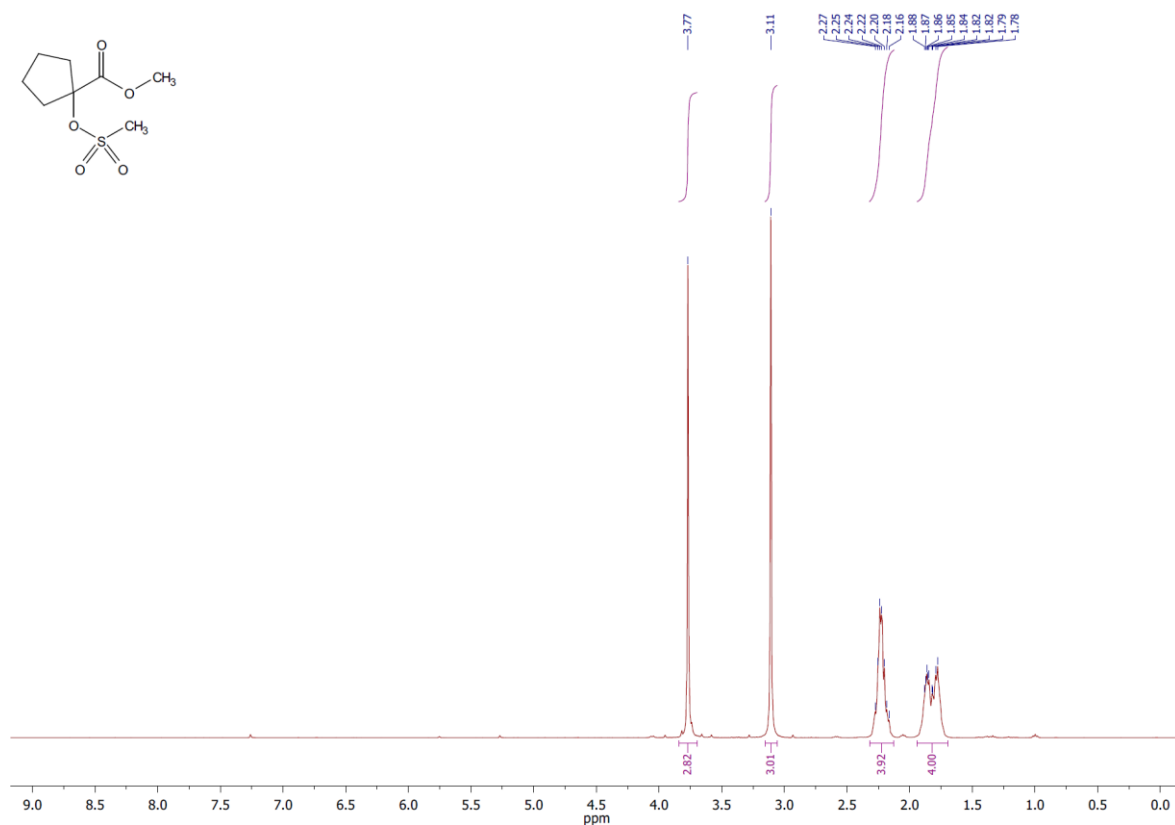
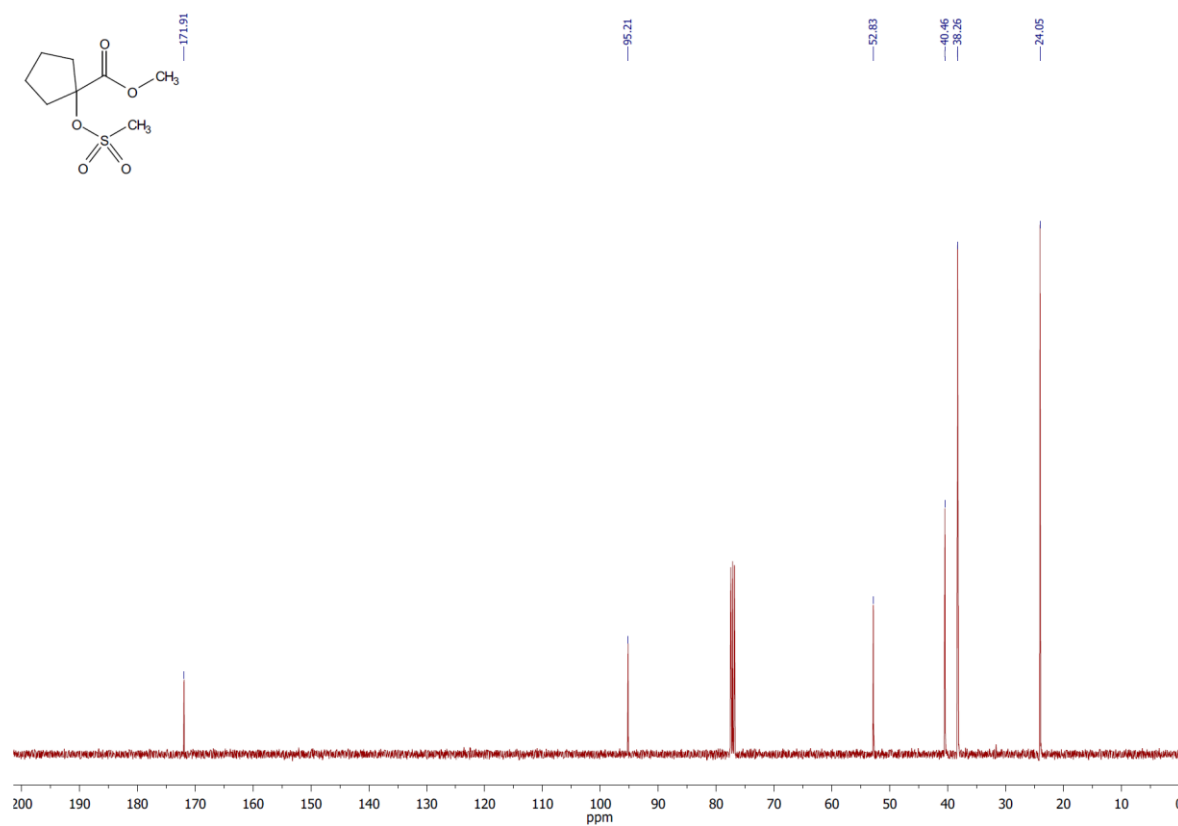
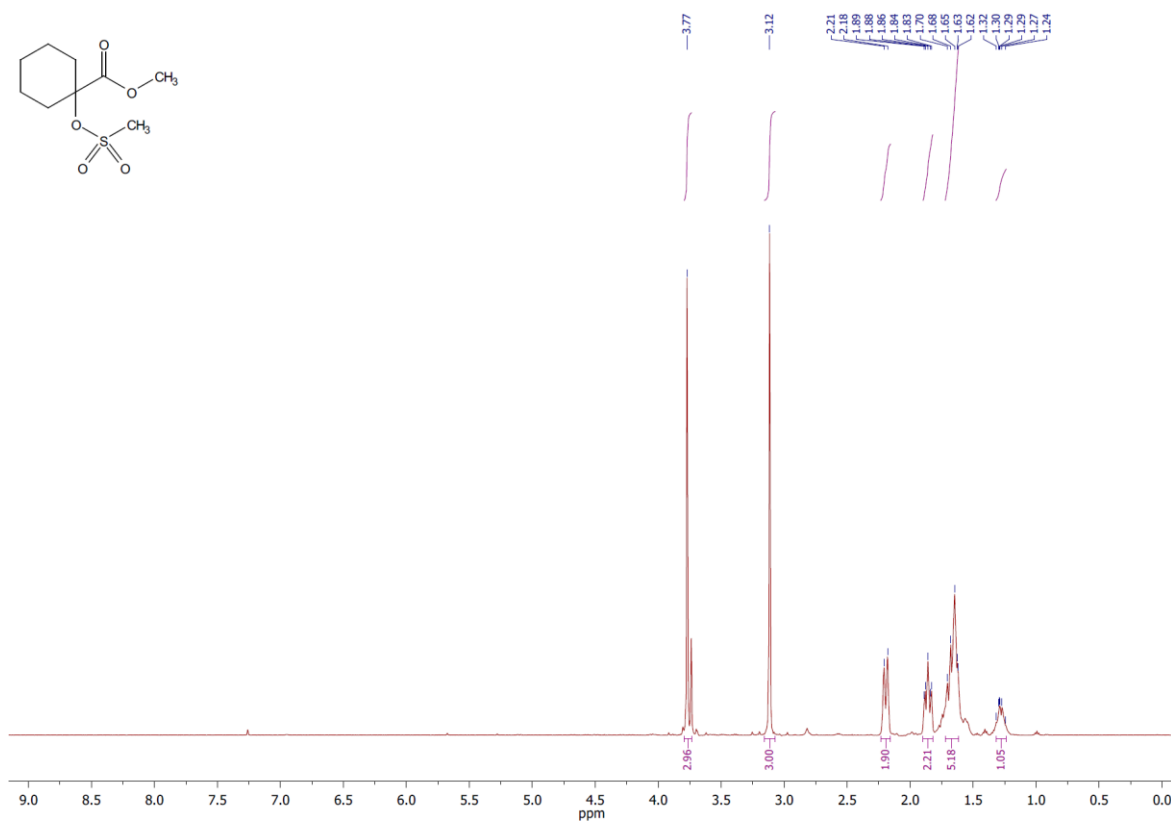
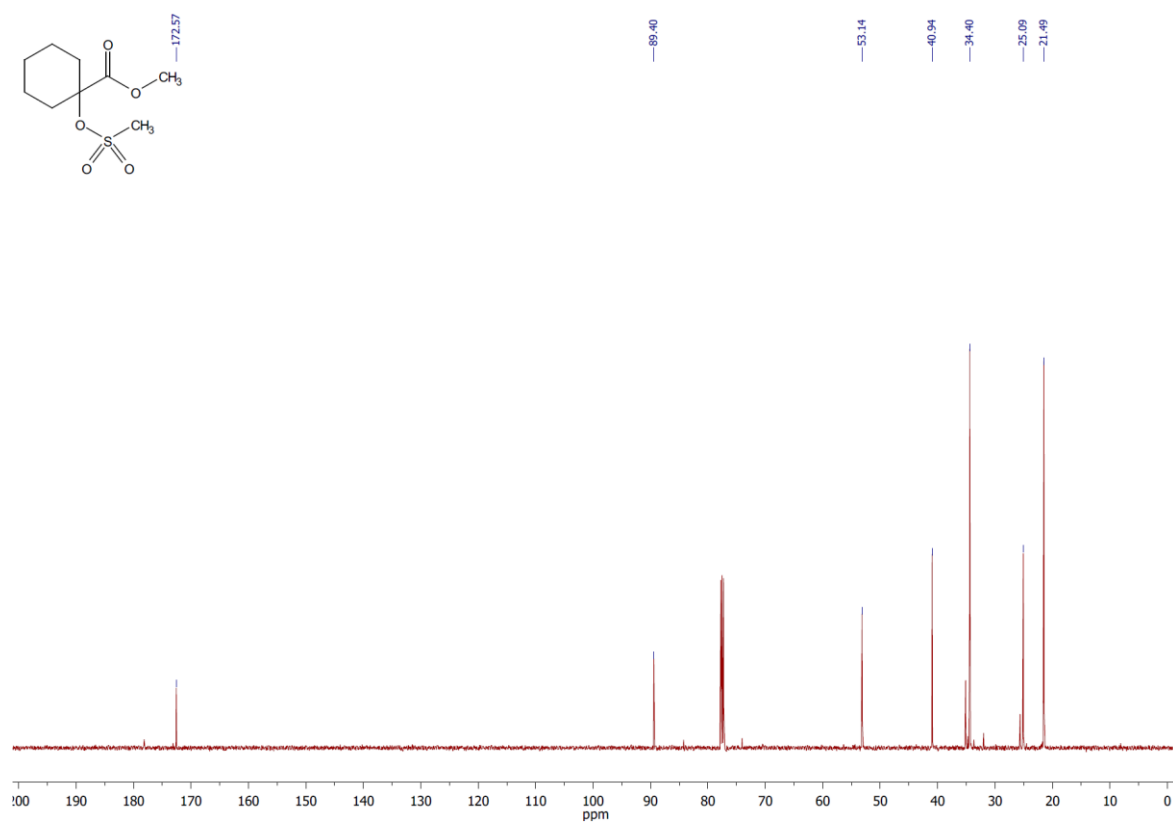


Рисунок Д.2 — $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3) спектр сполуки **3a**

Рисунок Д.3 — ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) спектр сполуки **3b**Рисунок Д.4 — $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3) спектр сполуки **3b**

Рисунок Д.5 — ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) спектр сполуки **3c**Рисунок Д.6 — $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3) спектр сполуки **3c**

Рисунок Д.7 — ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) спектр сполуки **3d**Рисунок Д.8 — $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3) спектр сполуки **3d**

Рисунок Д.9 — ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) спектр сполуки **3e**Рисунок Д.10 — $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3) спектр сполуки **3e**

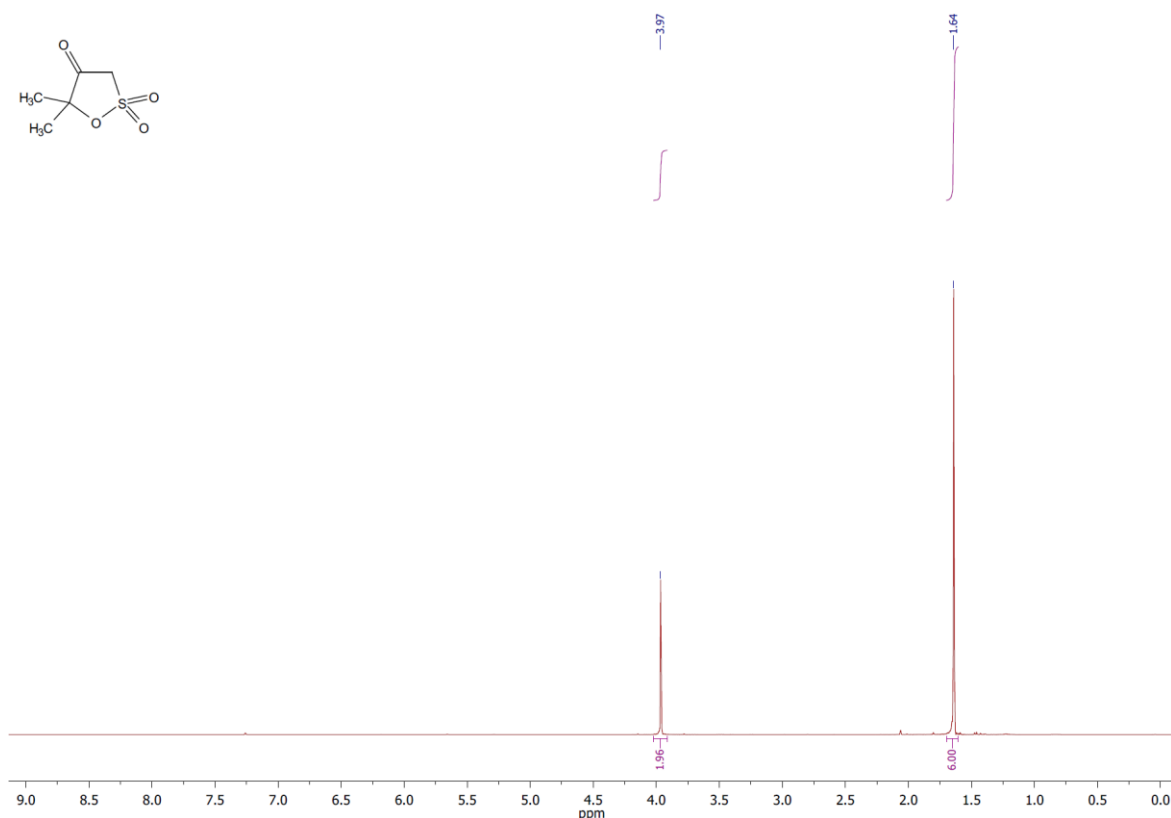


Рисунок Д.11 — ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) спектр сполуки **1a**

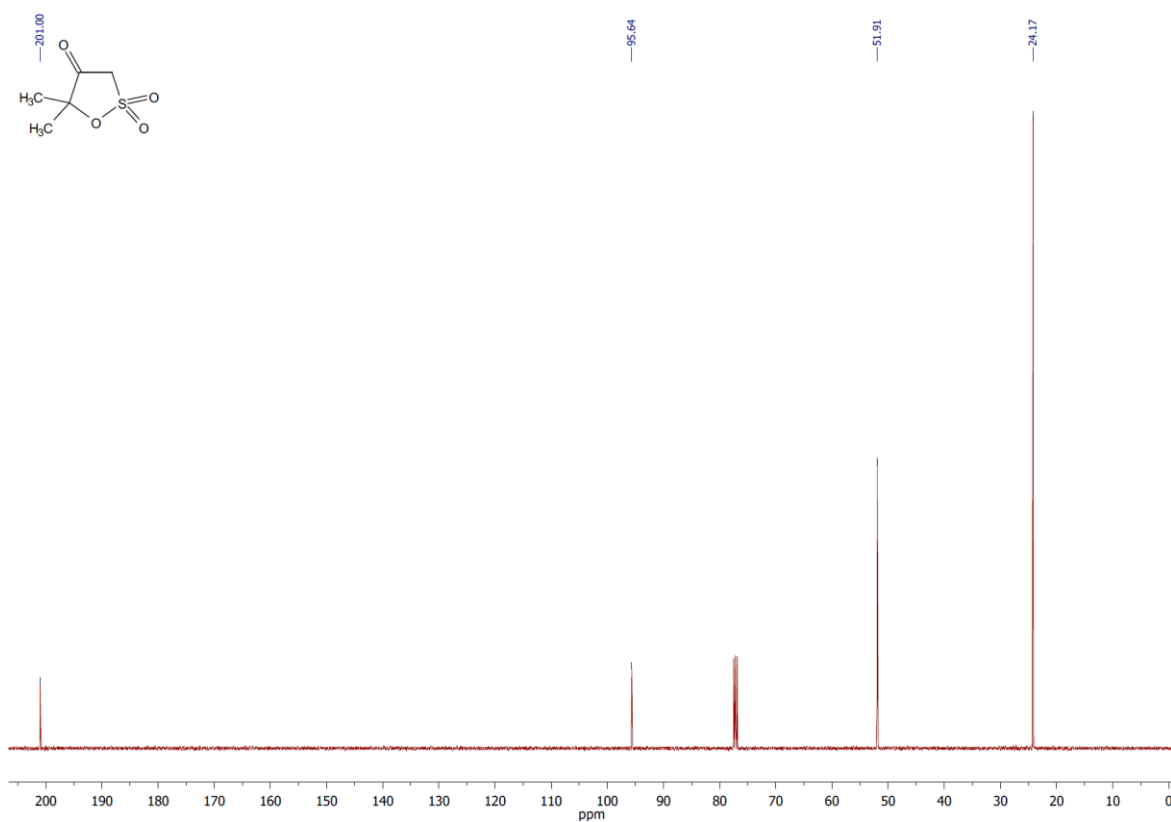


Рисунок Д.12 — $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3) спектр сполуки **1a**

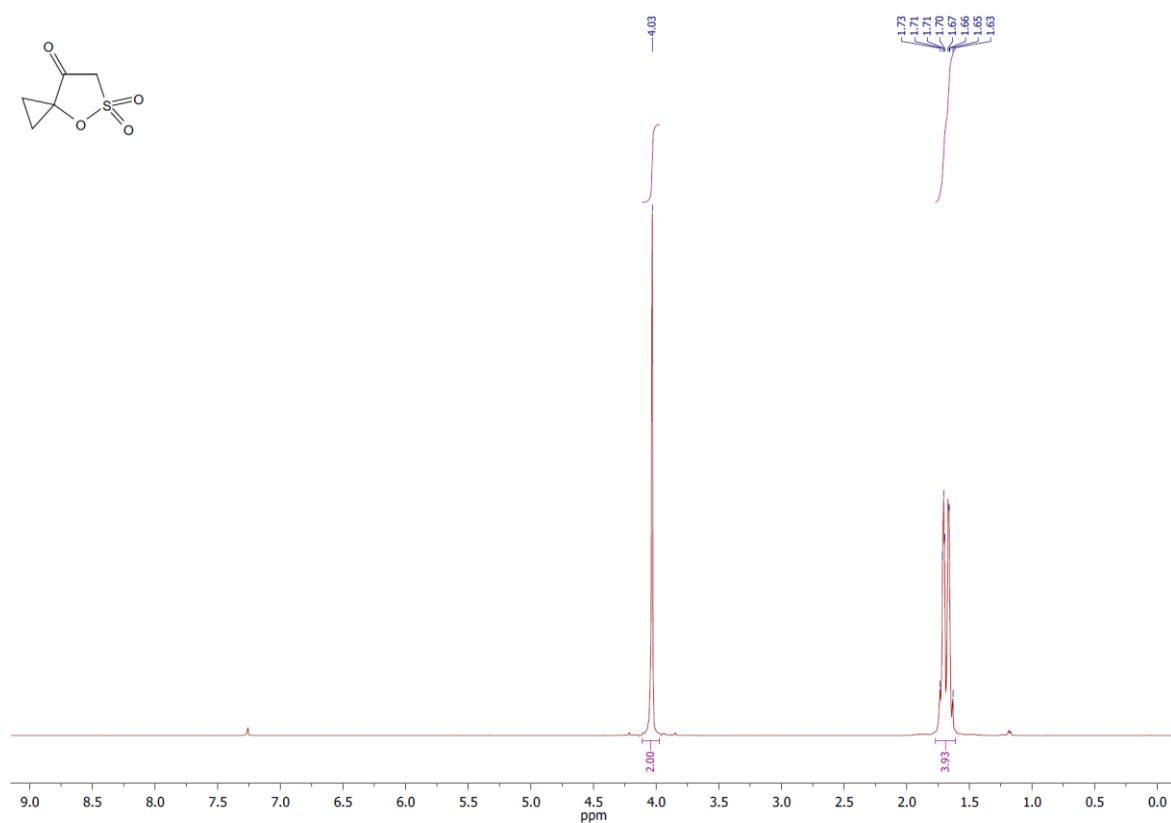


Рисунок Д.13 — ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) спектр сполуки **1b**

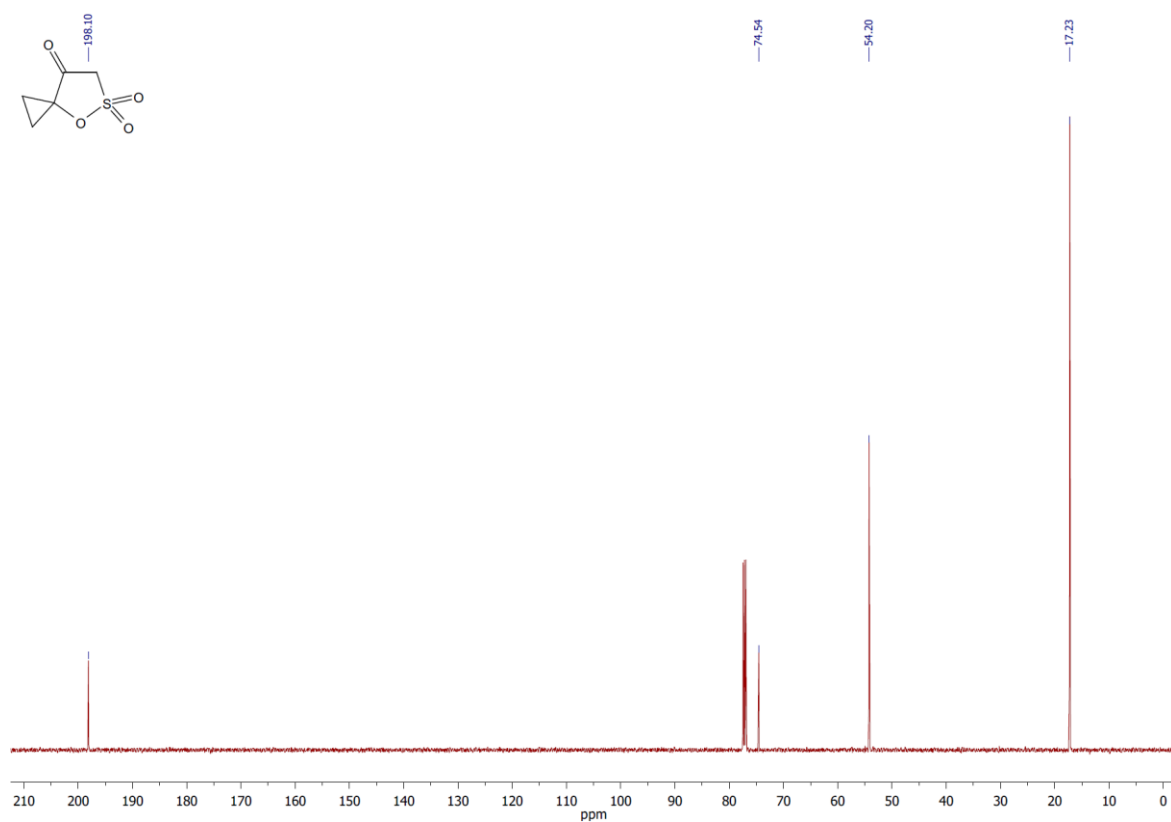
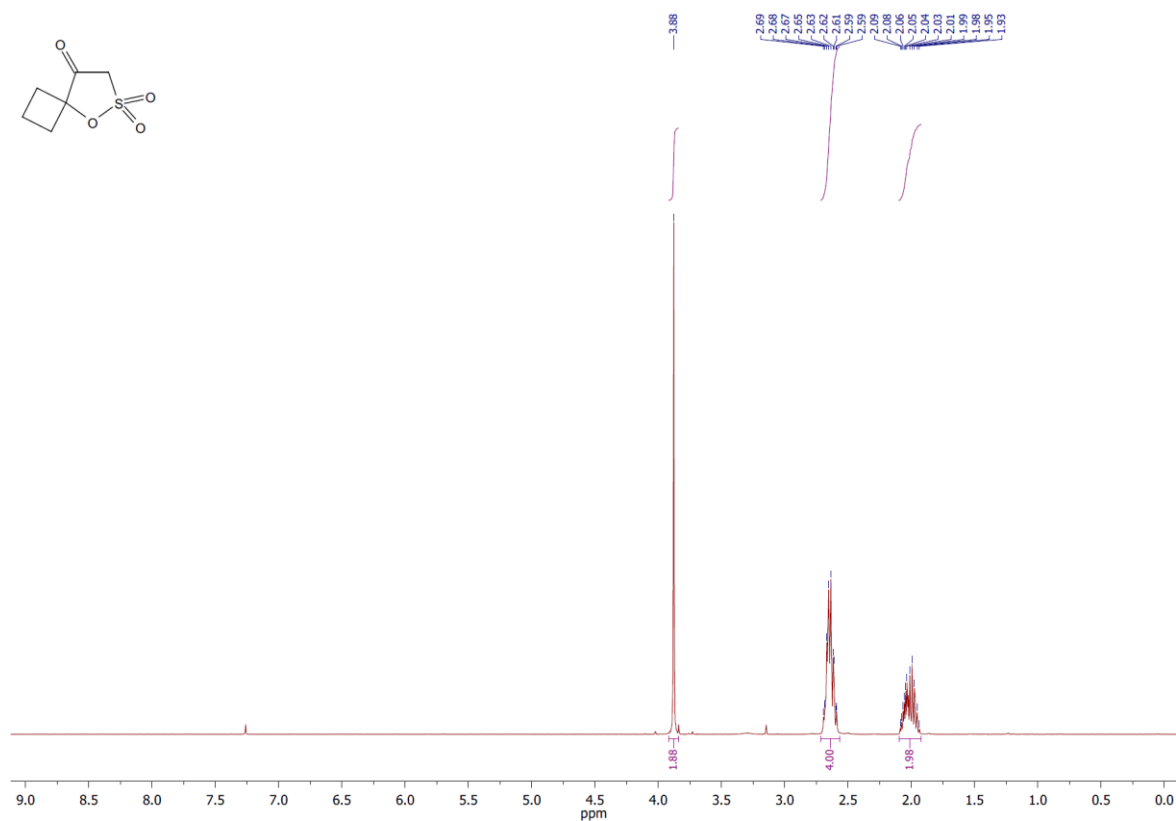
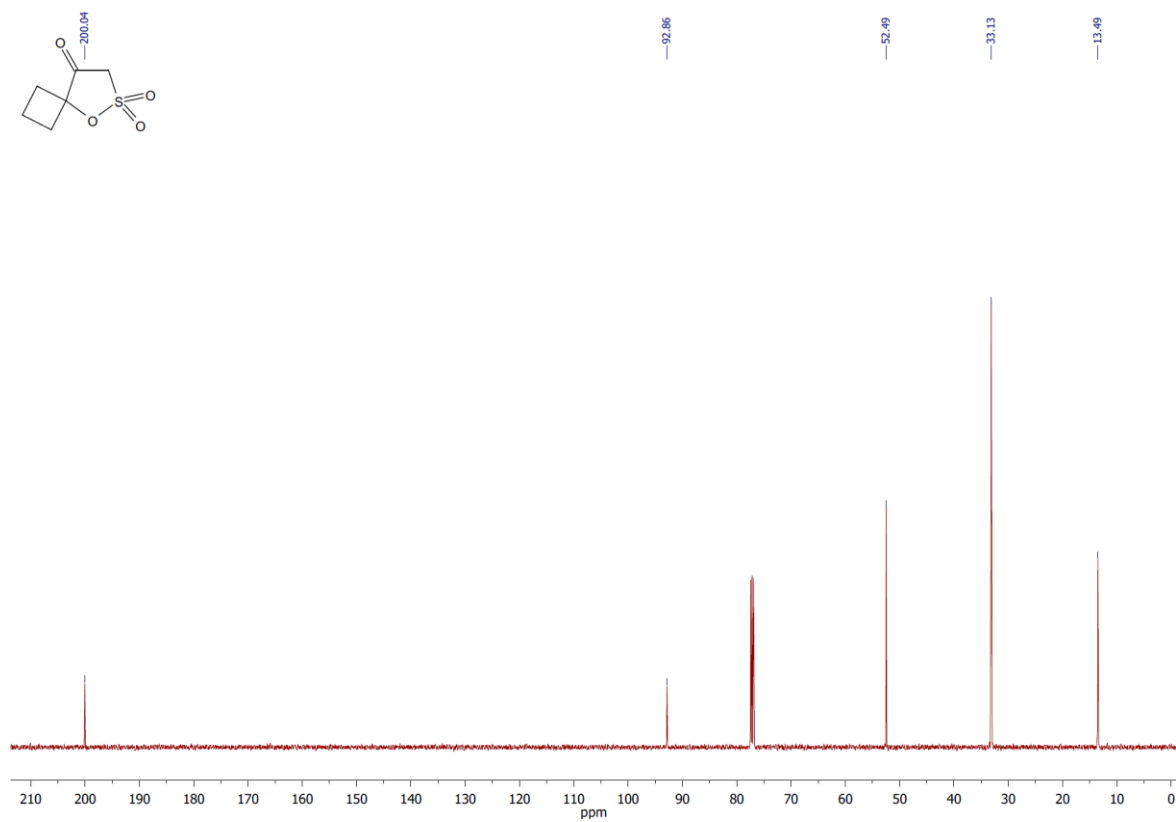


Рисунок Д.14 — ¹³C{¹H} ЯМР (126 МГц, CDCl₃) спектр сполуки **1b**

Рисунок Д.15 — ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) спектр сполуки 1cРисунок Д.16 — ¹³C {¹H} ЯМР (126 МГц, CDCl₃) спектр сполуки 1c

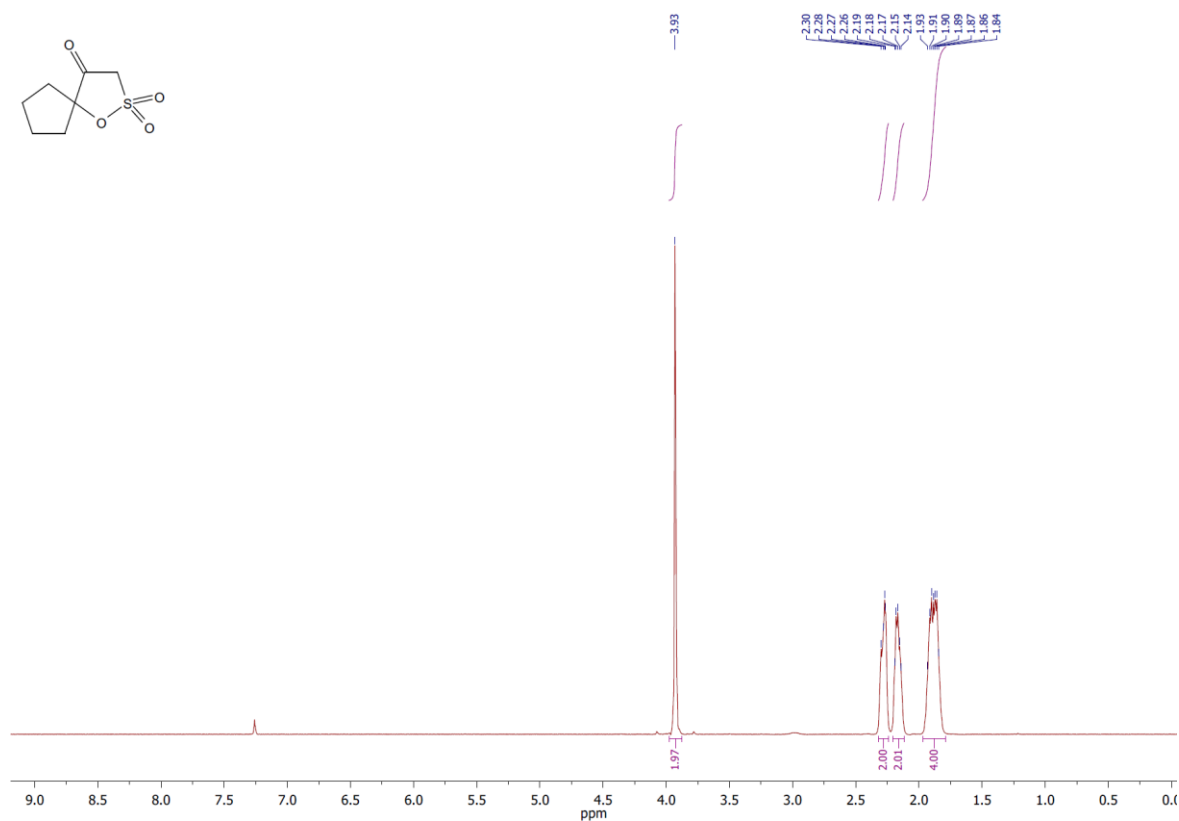


Рисунок Д.17 — ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) спектр сполуки **1d**

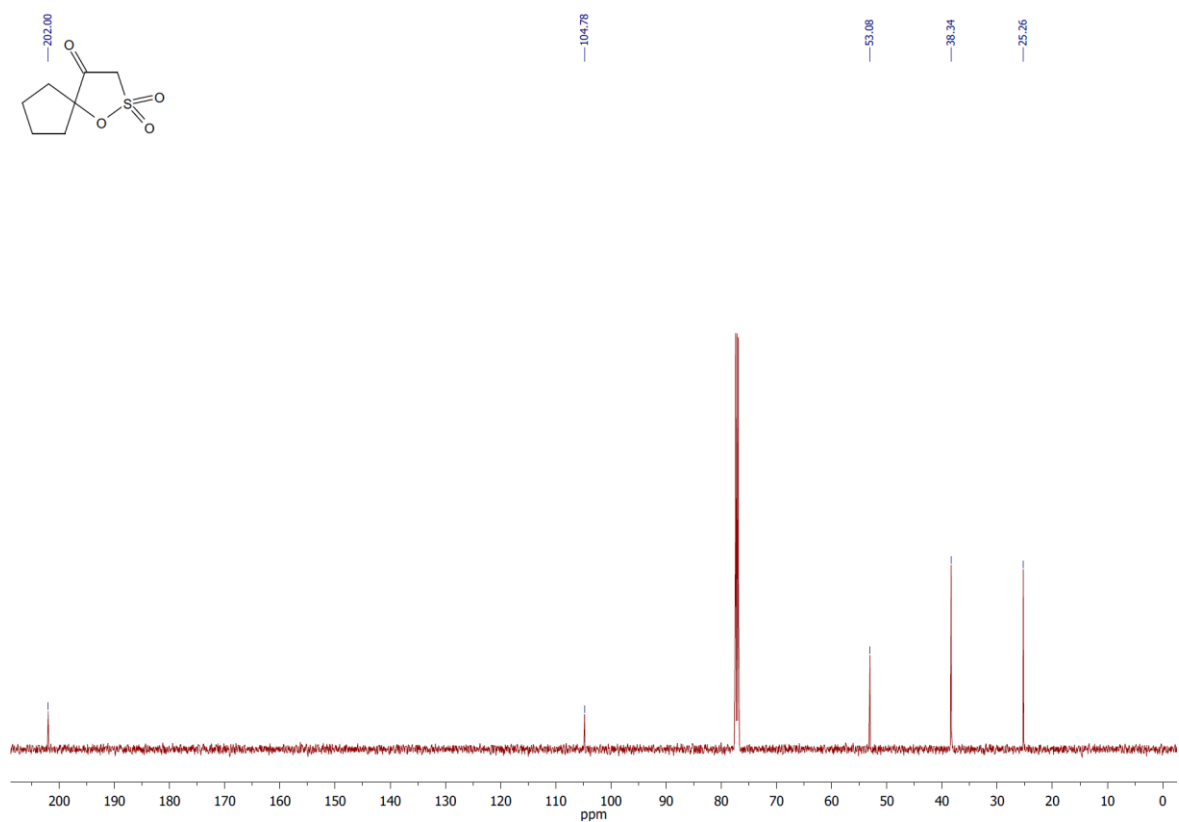


Рисунок Д.18 — ^{13}C { ^1H } ЯМР (126 МГц, CDCl_3) спектр сполуки **1d**

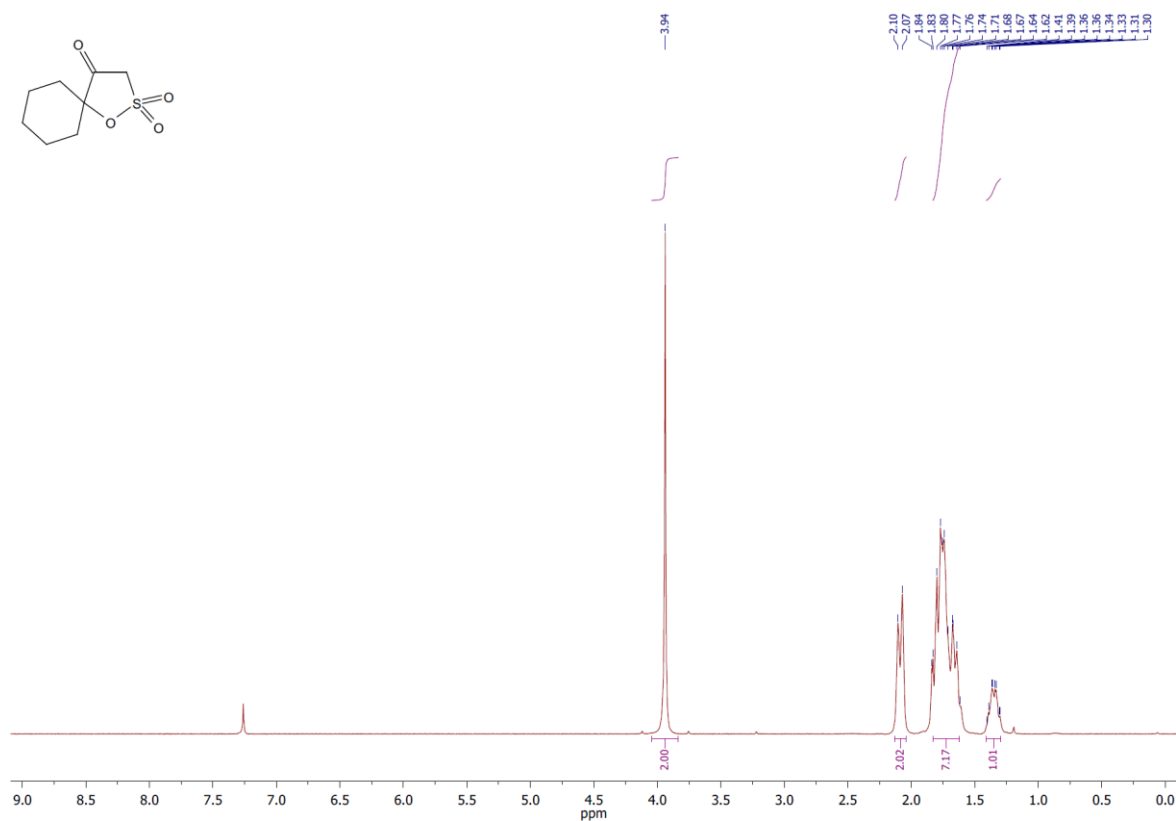


Рисунок Д.19 — ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) спектр сполуки **1e**

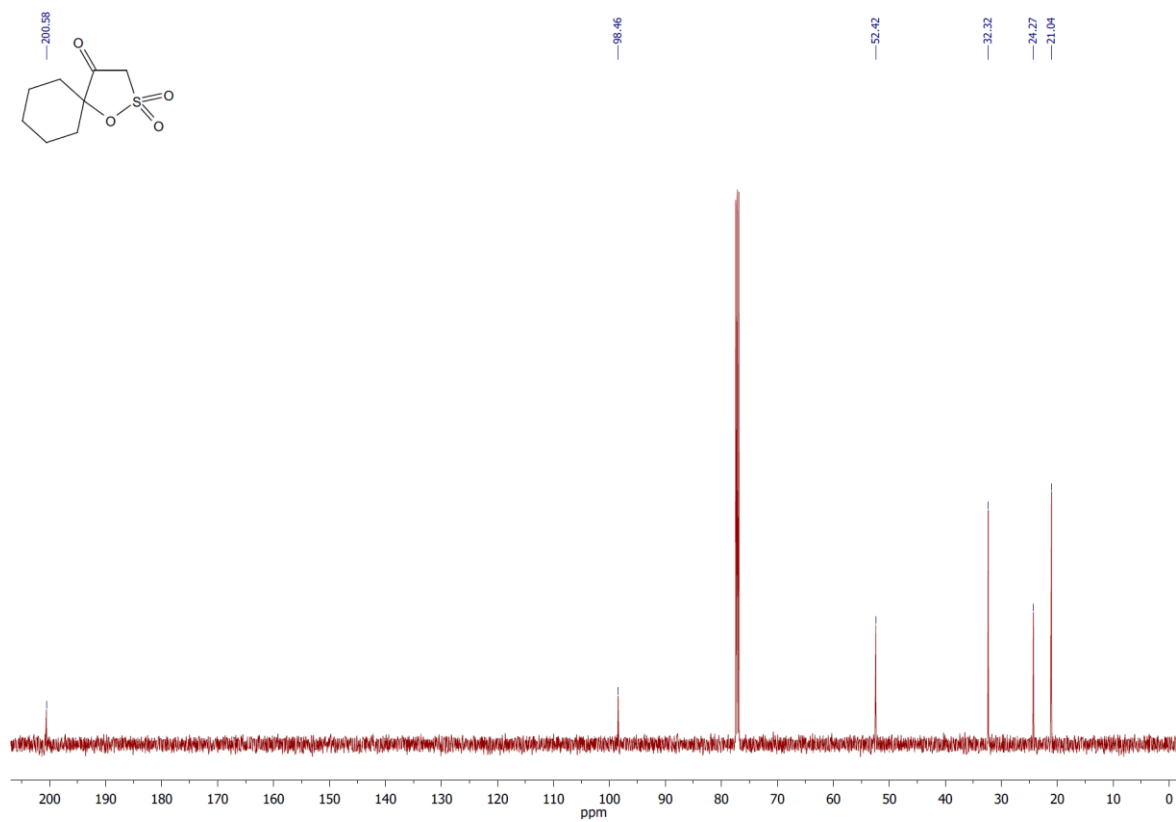


Рисунок Д.20 — ^{13}C { ^1H } ЯМР (126 МГц, CDCl_3) спектр сполуки **1e**

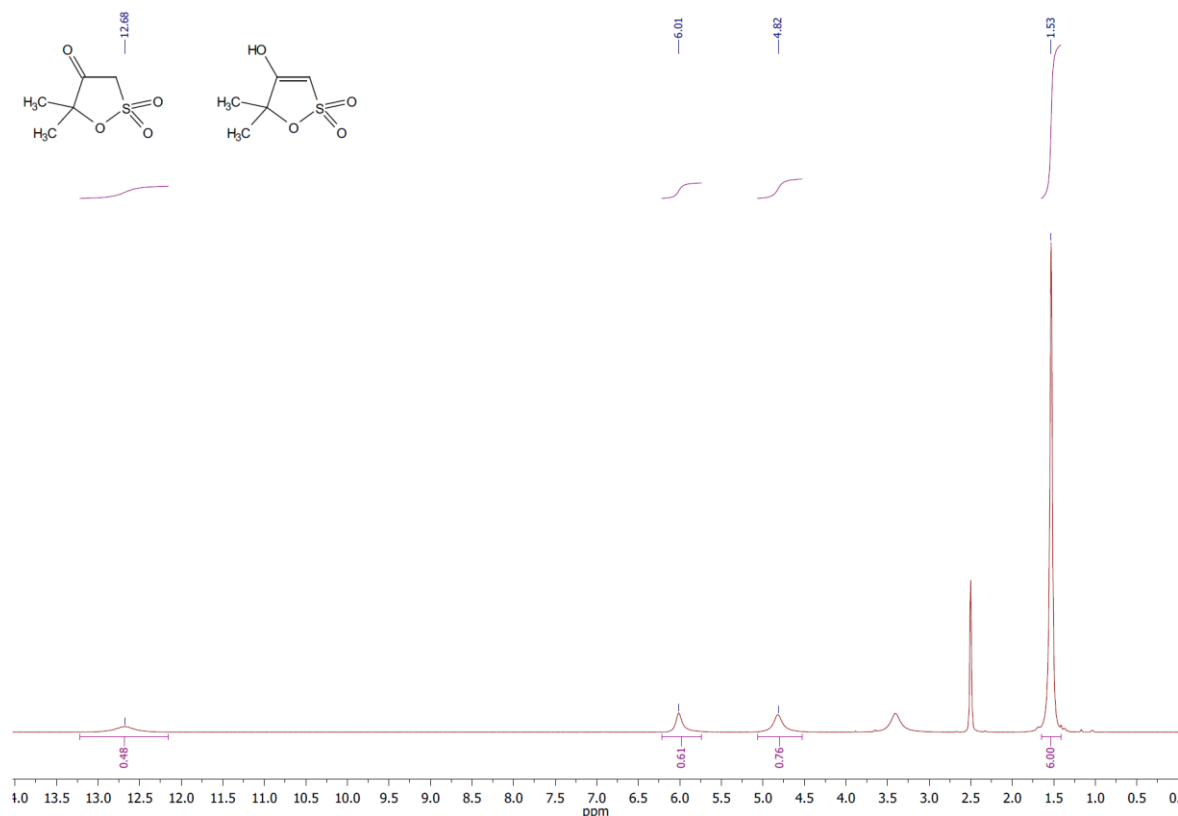


Рисунок Д.21 — ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) спектр сполук **1a** та **7a**

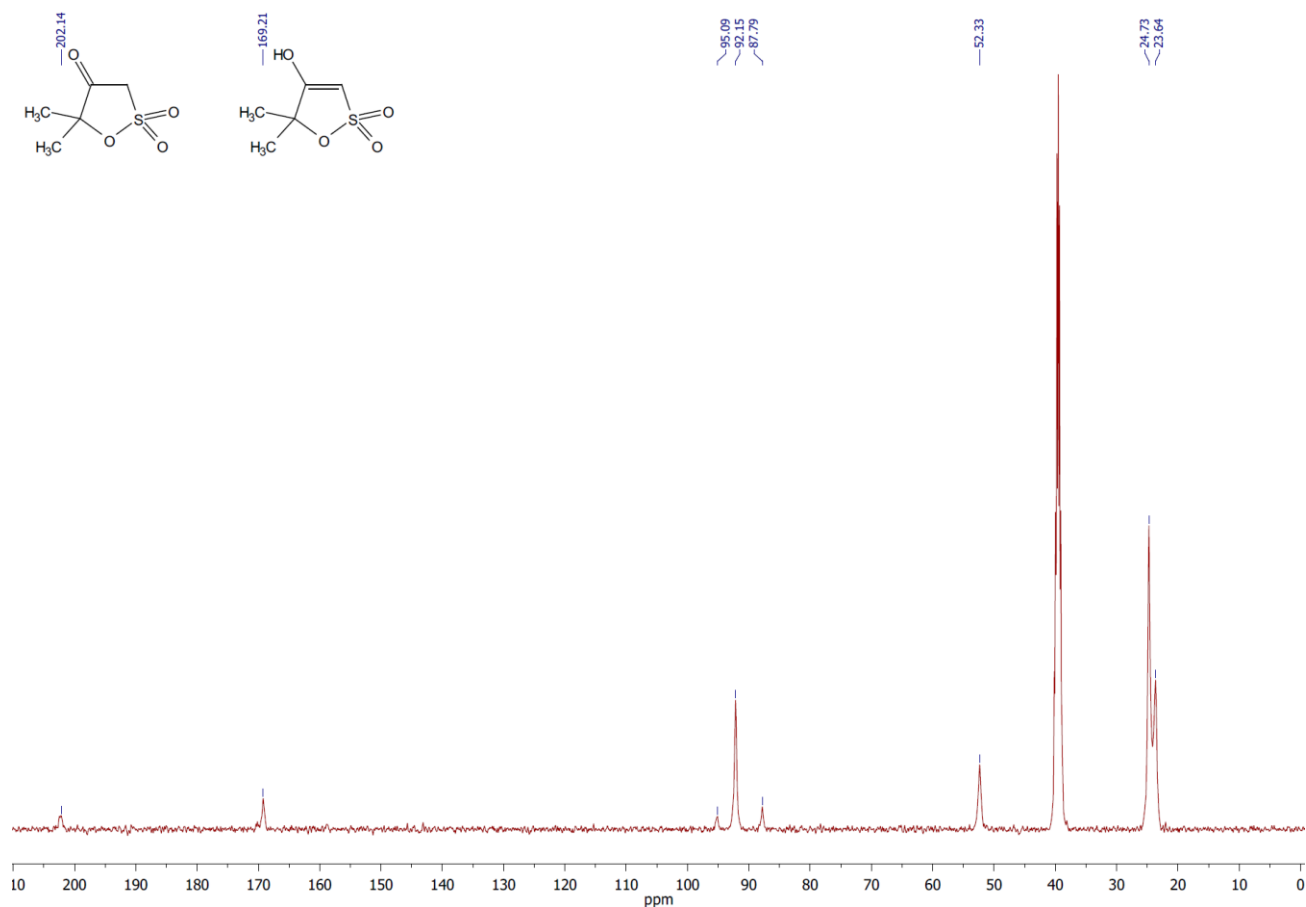


Рисунок Д.22 — $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) спектр сполук **1a** та **7a**

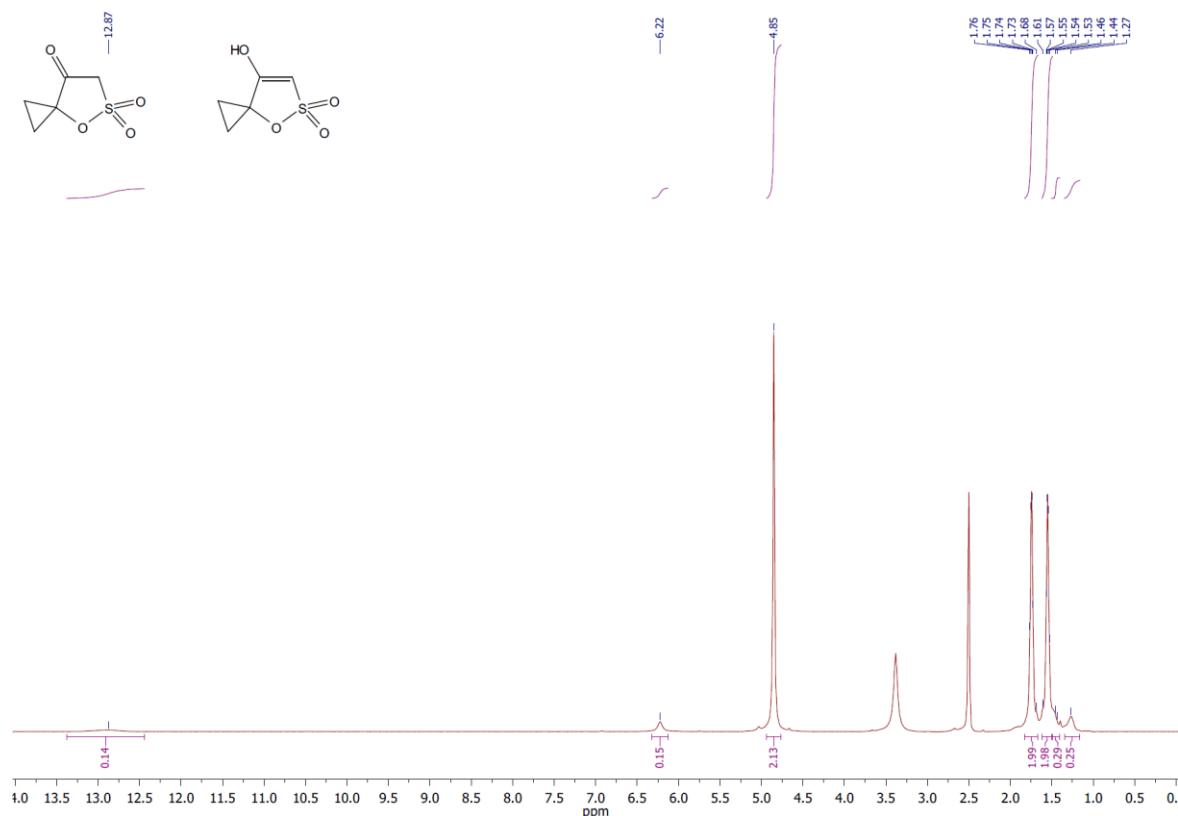


Рисунок Д.23 — ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) спектр сполук **1b** та **7b**

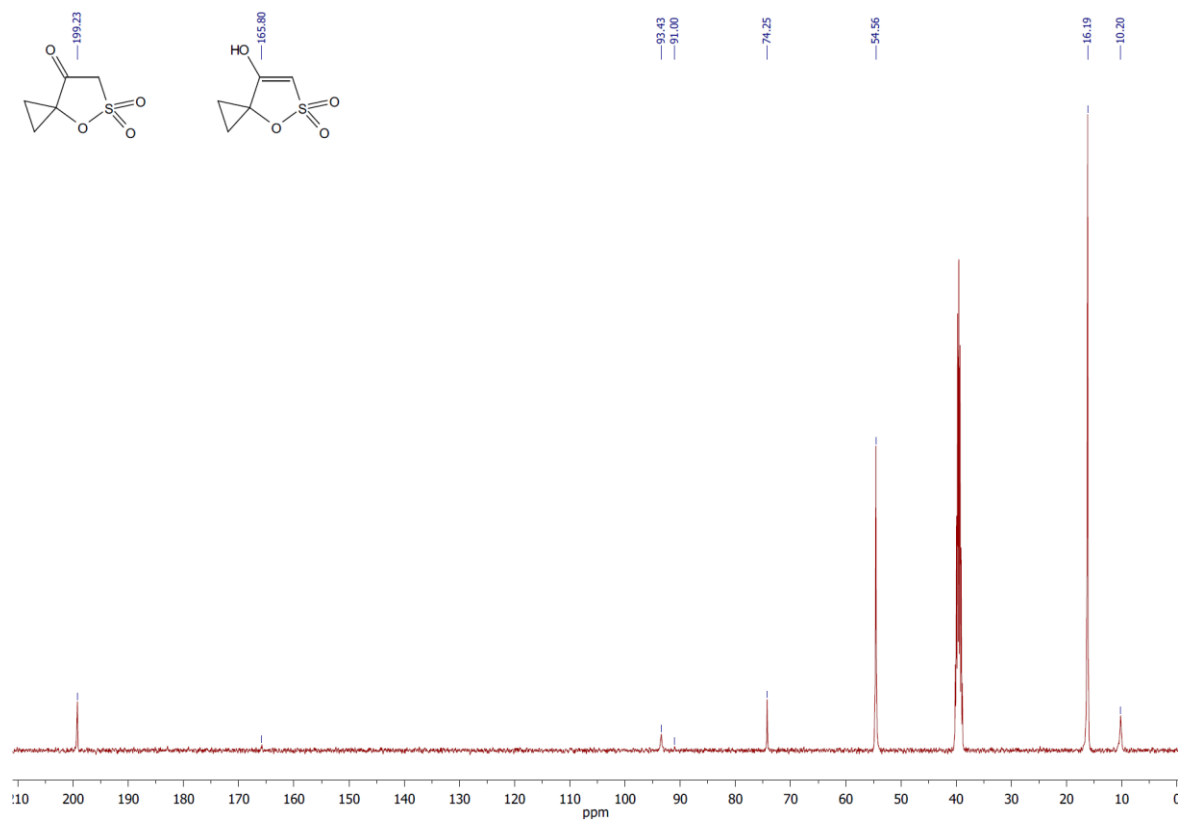


Рисунок Д.24 — $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) спектр сполук **1b** та **7b**

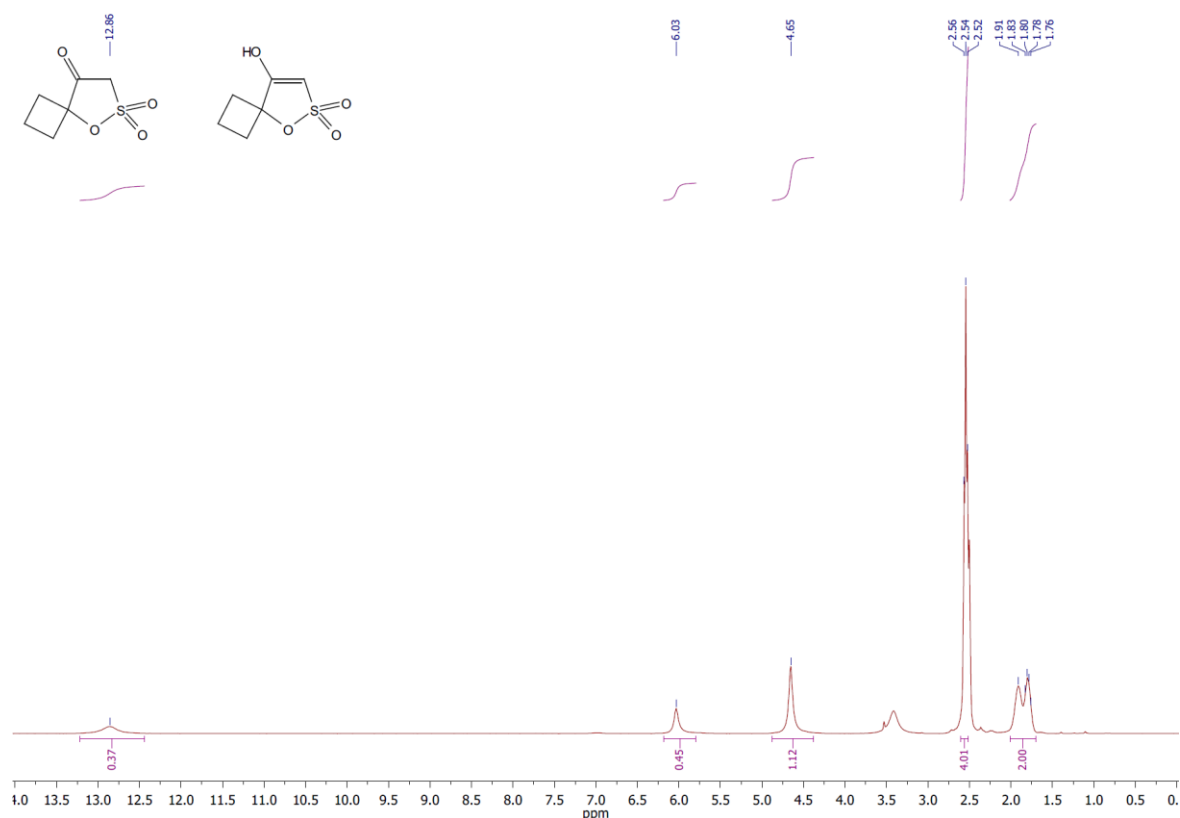


Рисунок Д.25 — ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) спектр сполук **1c** та **7c**

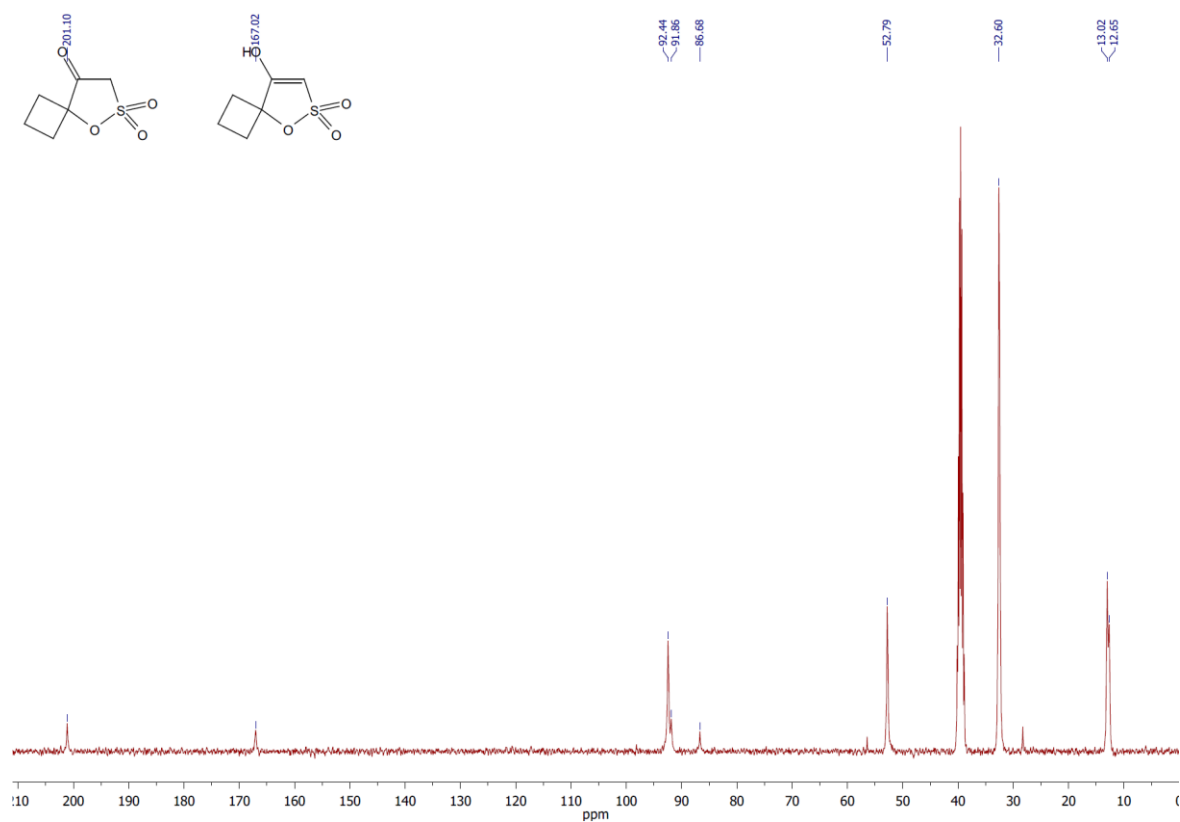


Рисунок Д.26 — ¹³C{¹H} ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*₆) спектр сполук **1c** та **7c**

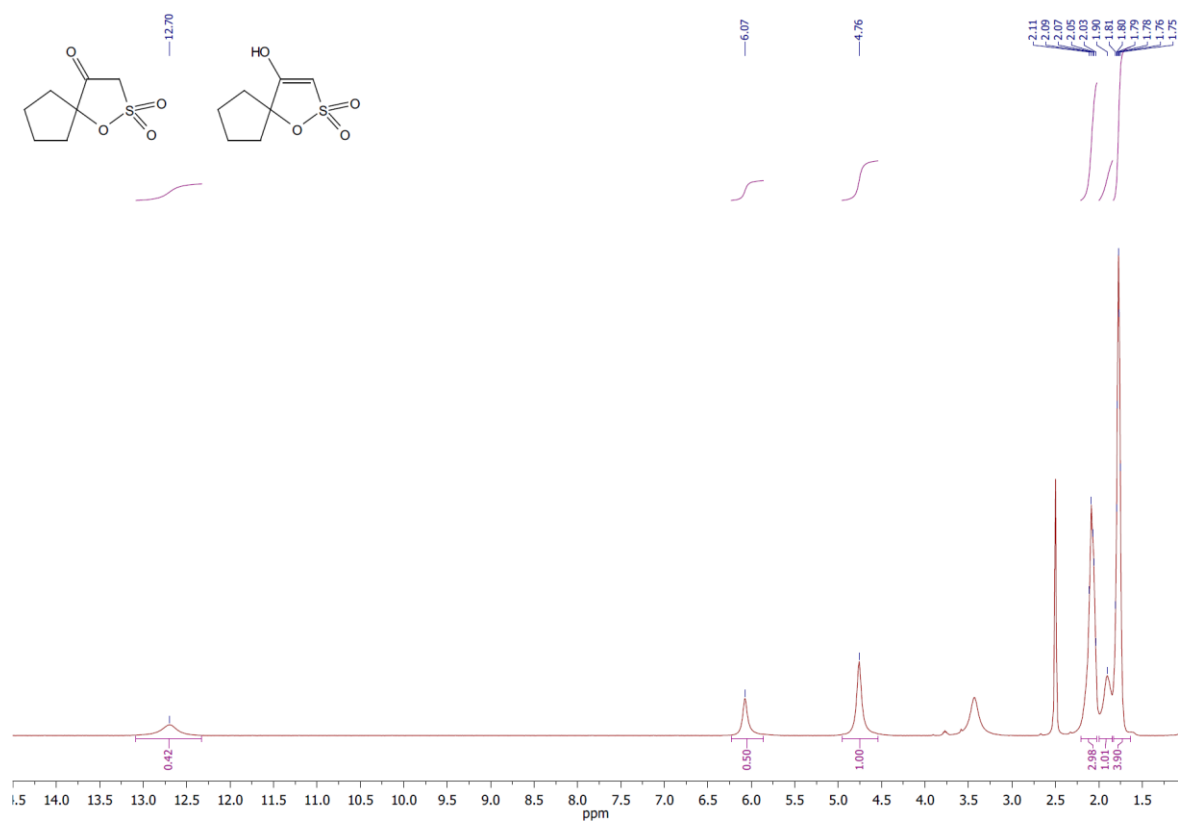


Рисунок Д.27 — ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) спектр сполук **1d** та **7d**

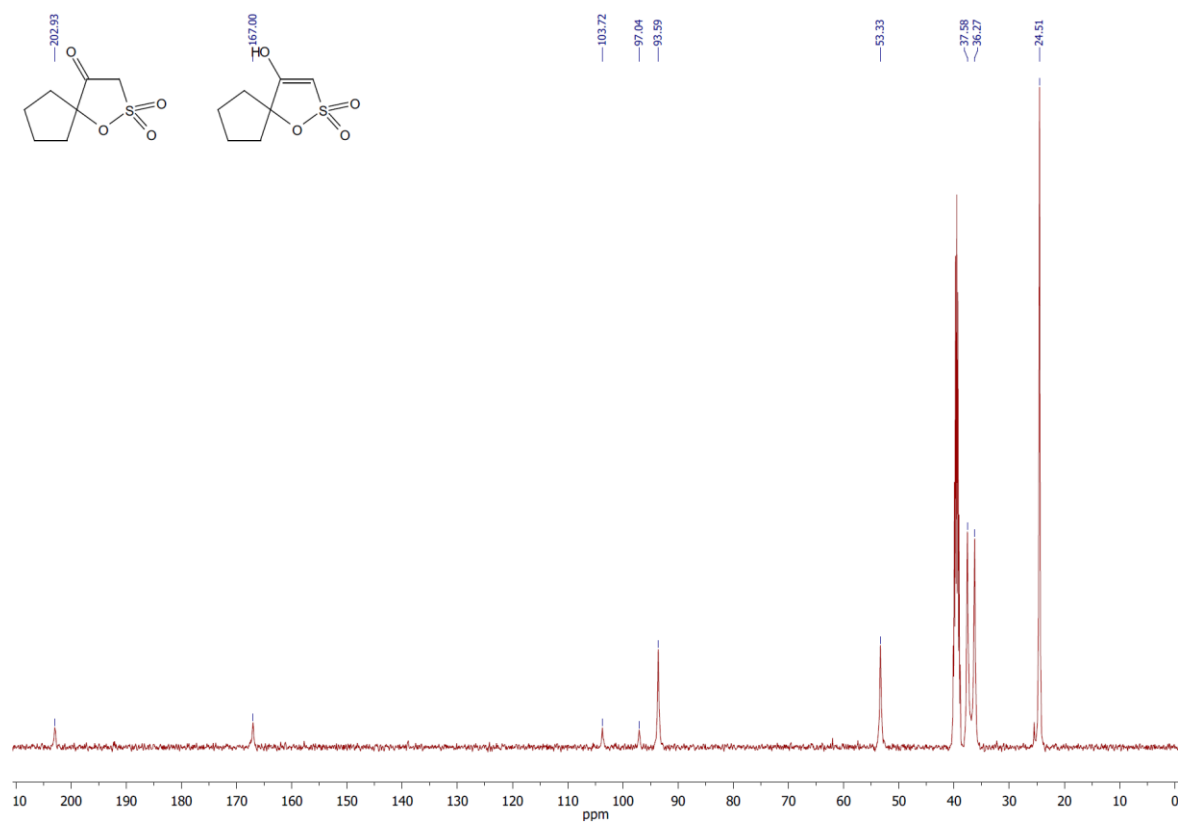


Рисунок Д.28 — $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) спектр сполук **1d** та **7d**

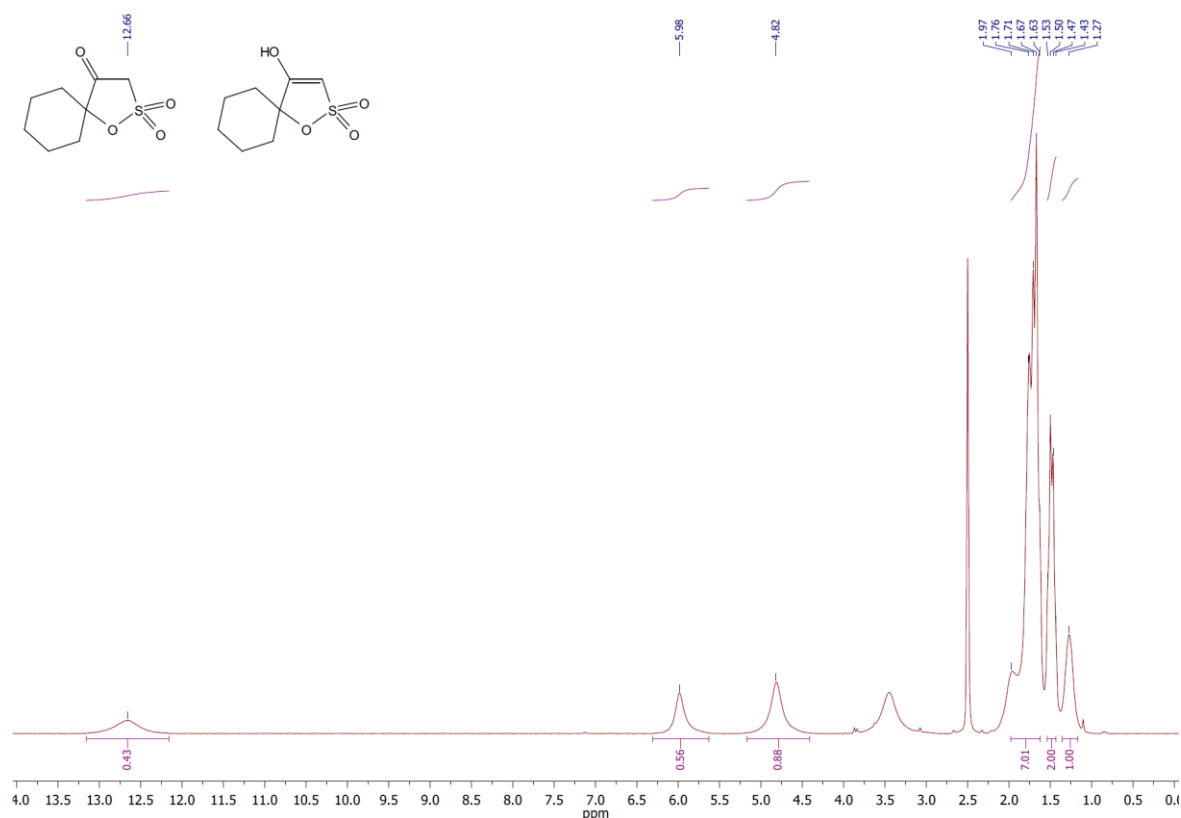


Рисунок Д.29 — ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) спектр сполук **1e** та **7e**

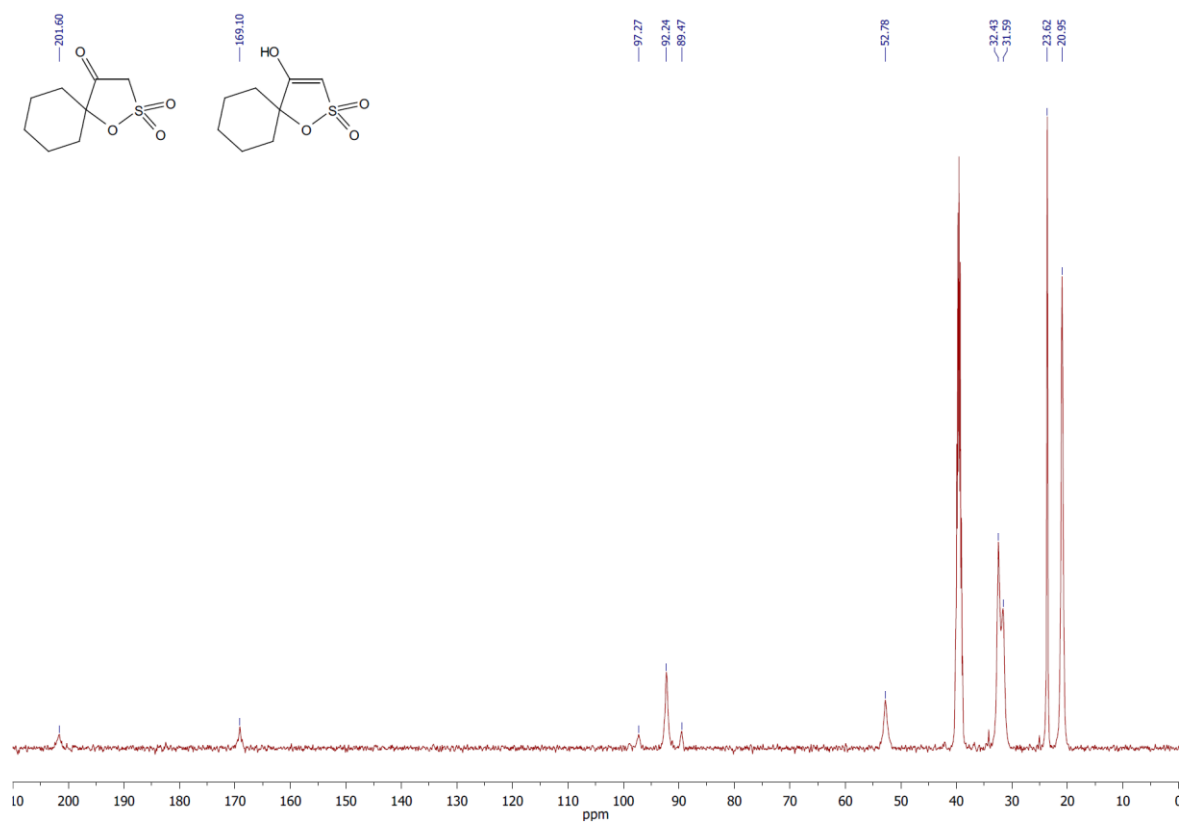


Рисунок Д.30 — $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) спектр сполук **1e** та **7e**

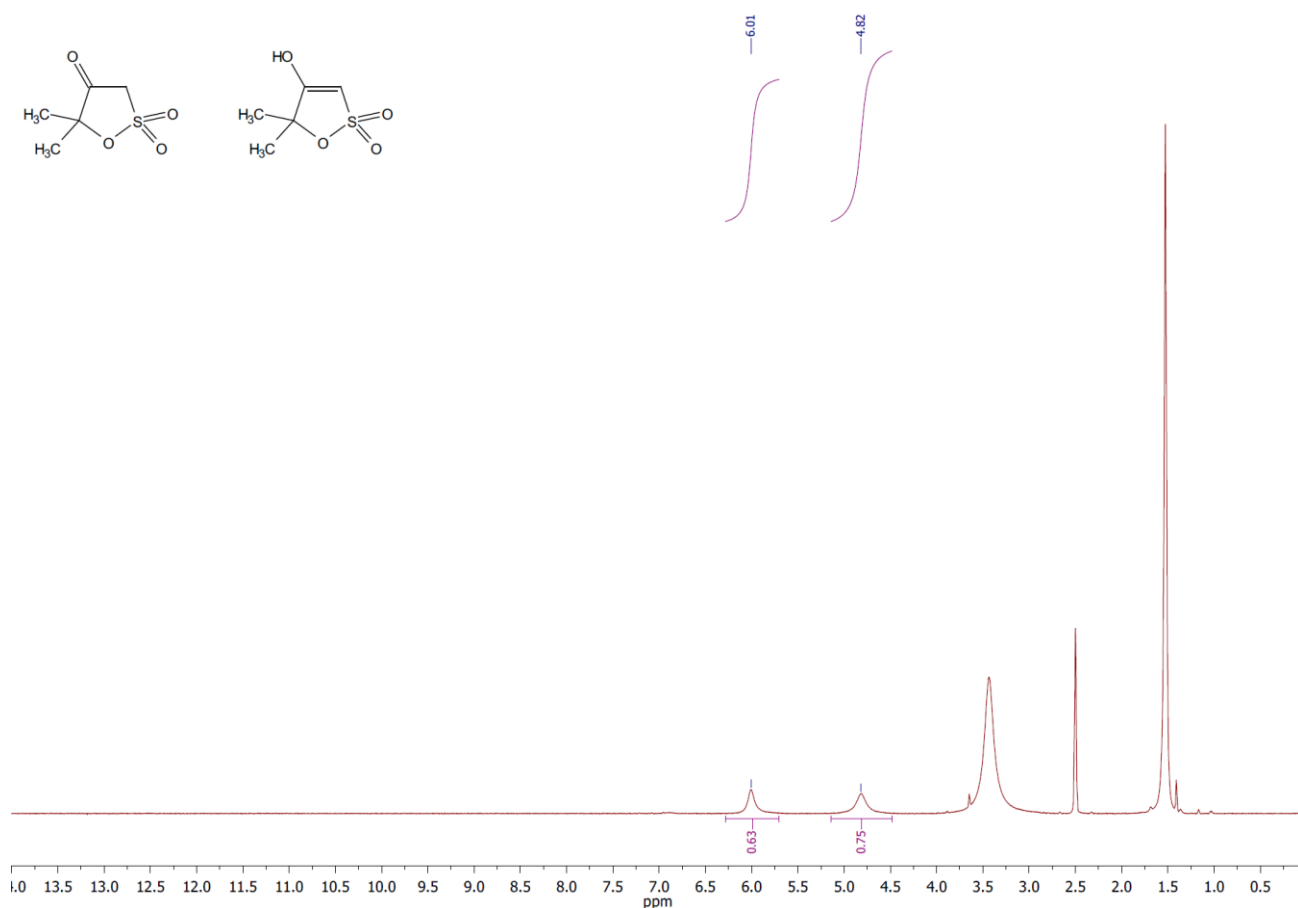


Рисунок Д.31 — ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) спектр сполук **[1a та 7a]** + 2 екв. ВОДИ

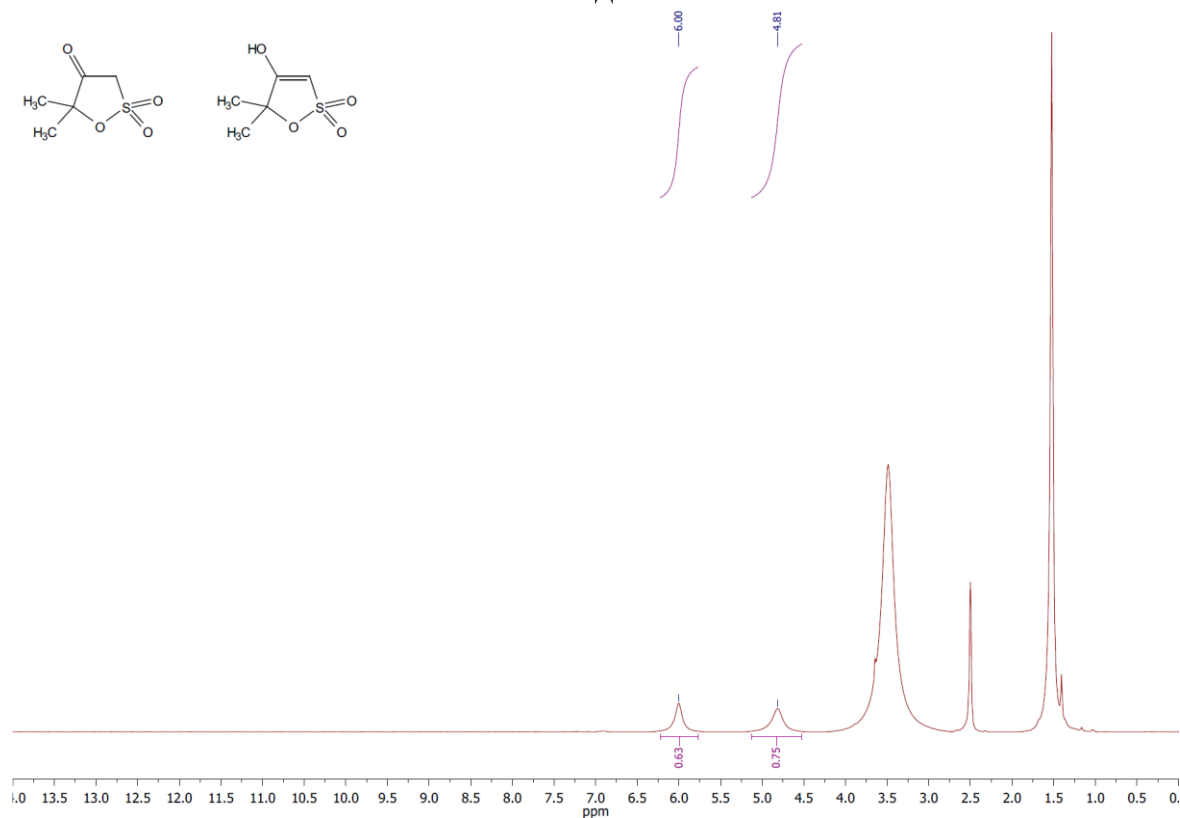


Рисунок Д.32 — ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) спектр сполук **[1a та 7a]** + 4 екв. ВОДИ

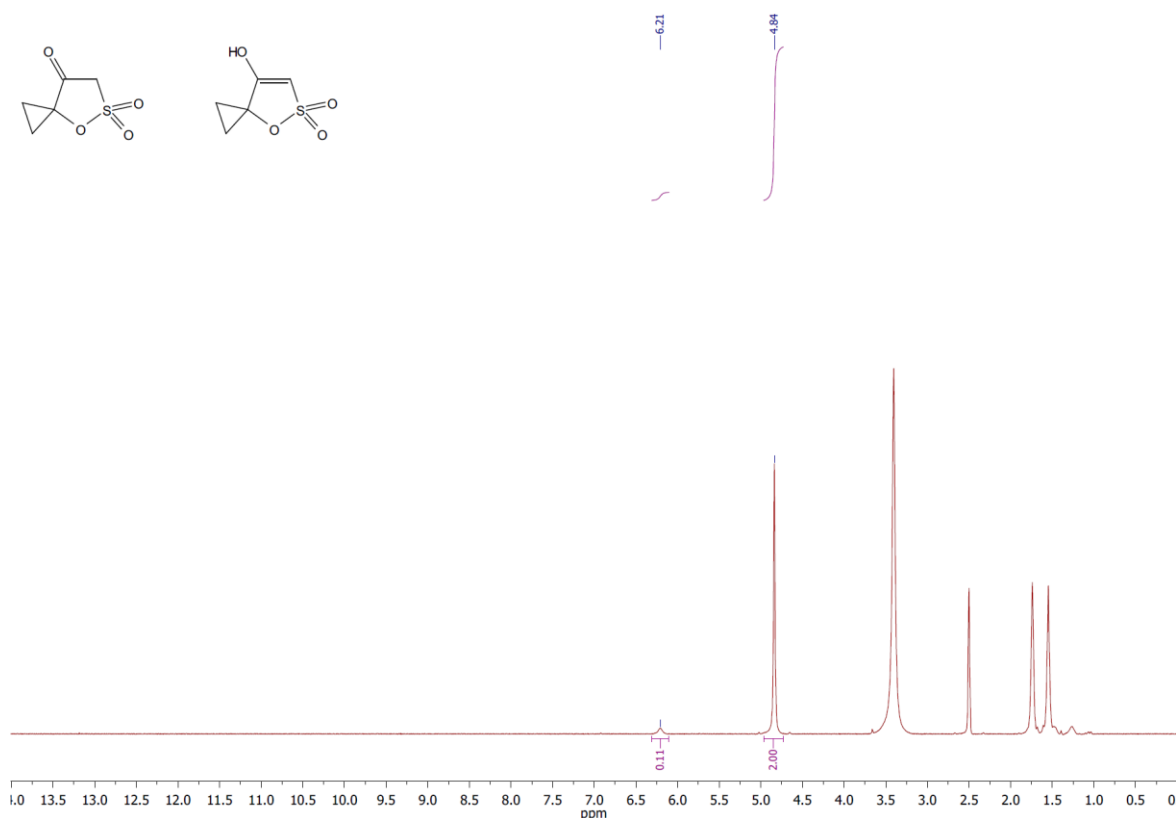


Рисунок Д.33 — ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) спектр сполук [**1b** та **7b**] + 2 екв. ВОДИ

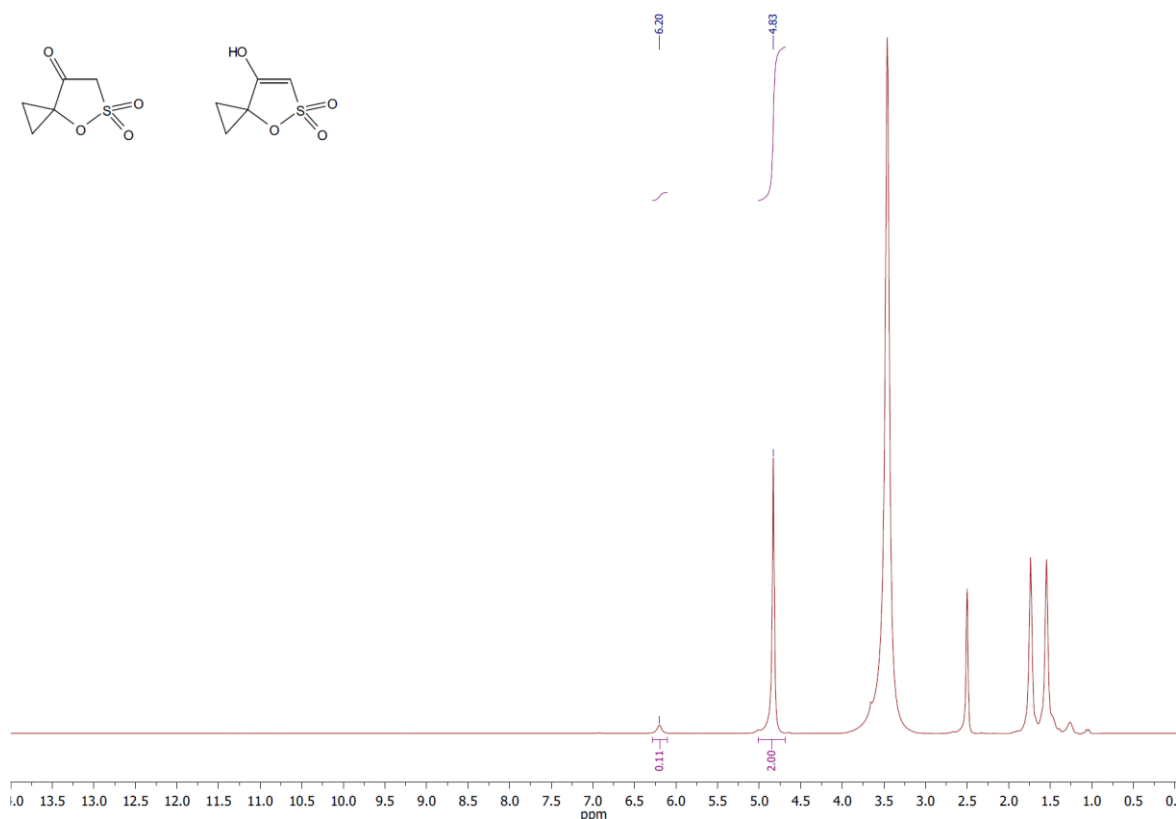


Рисунок Д.34 — ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) спектр сполук [**1b** та **7b**] + 4 екв. ВОДИ

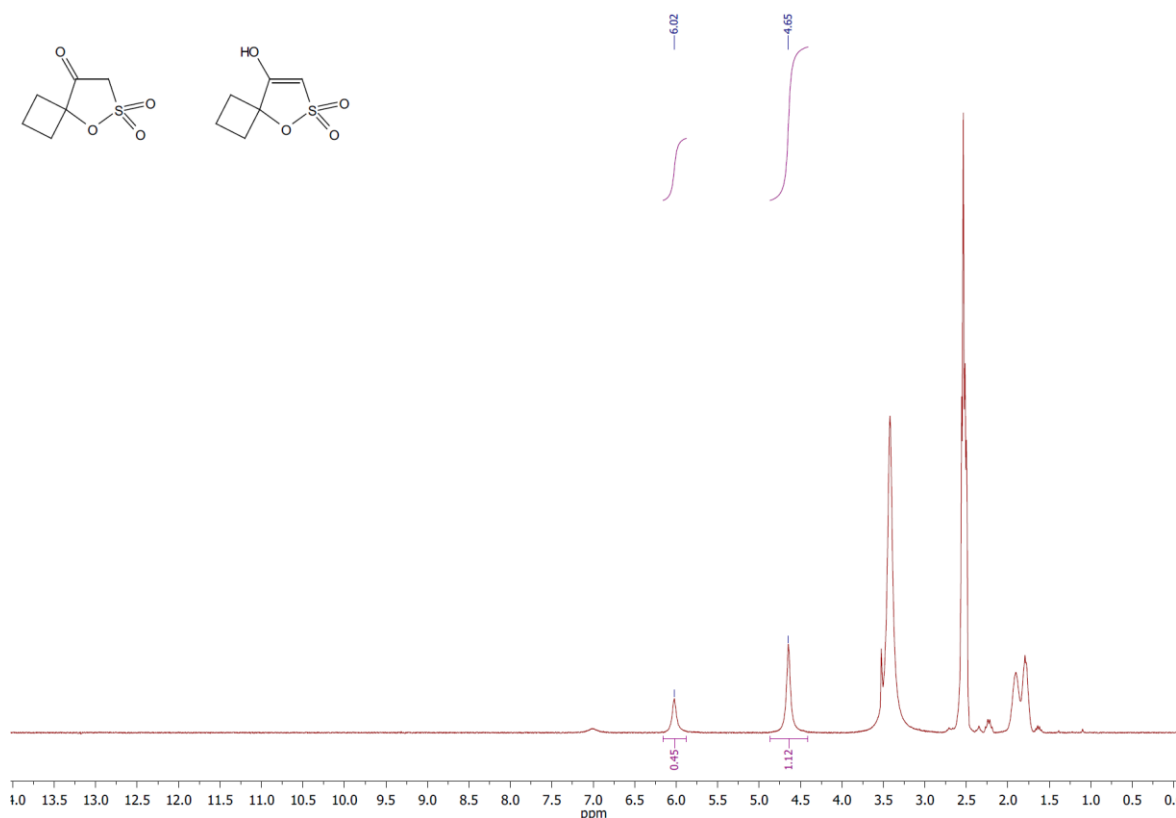


Рисунок Д.35 — ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) спектр сполук **[1c та 7c]** + 2 екв. ВОДИ

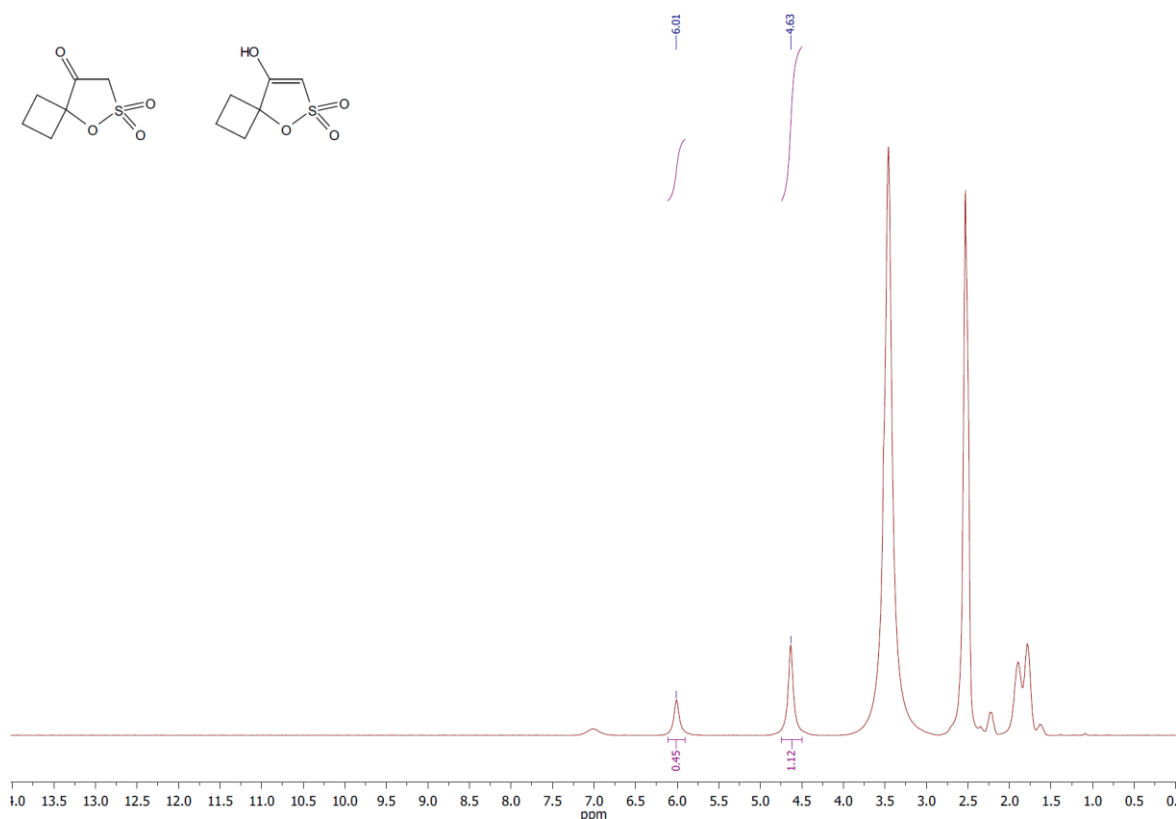


Рисунок Д.36 — ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) спектр сполук **[1c та 7c]** + 4 екв. ВОДИ

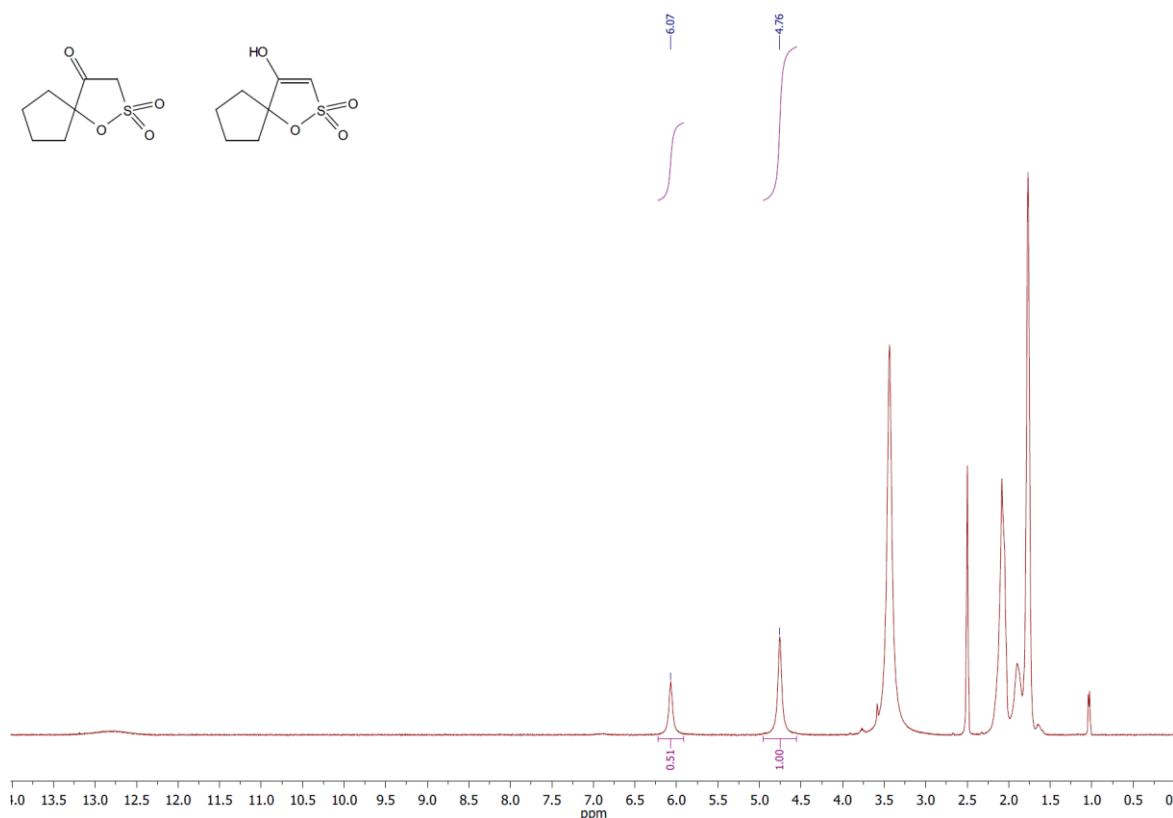


Рисунок Д.37 — ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) спектр сполук [1d та 7d] + 2 екв. води

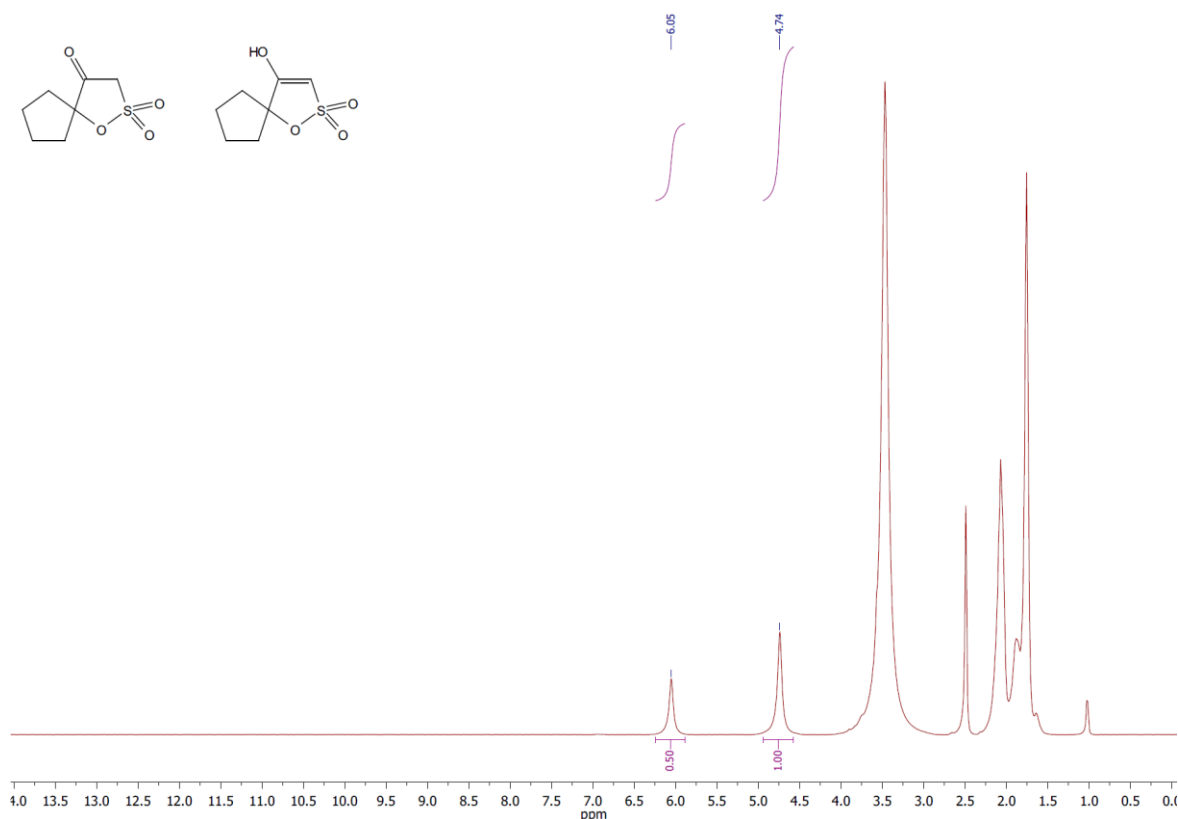


Рисунок Д.38 — ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) спектр сполук [1d та 7d] + 4 екв. води

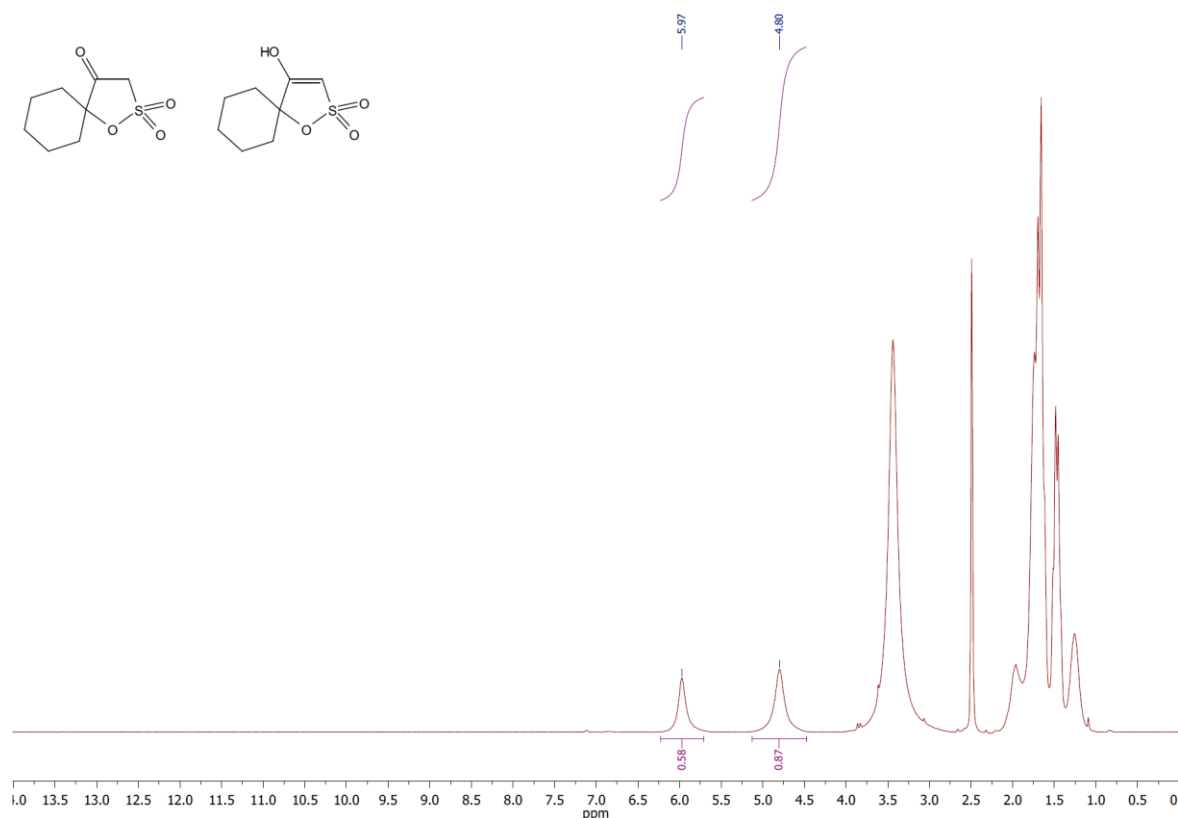


Рисунок Д.39 — ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) спектр сполук **[1e та 7e]** + 2 екв. ВОДИ

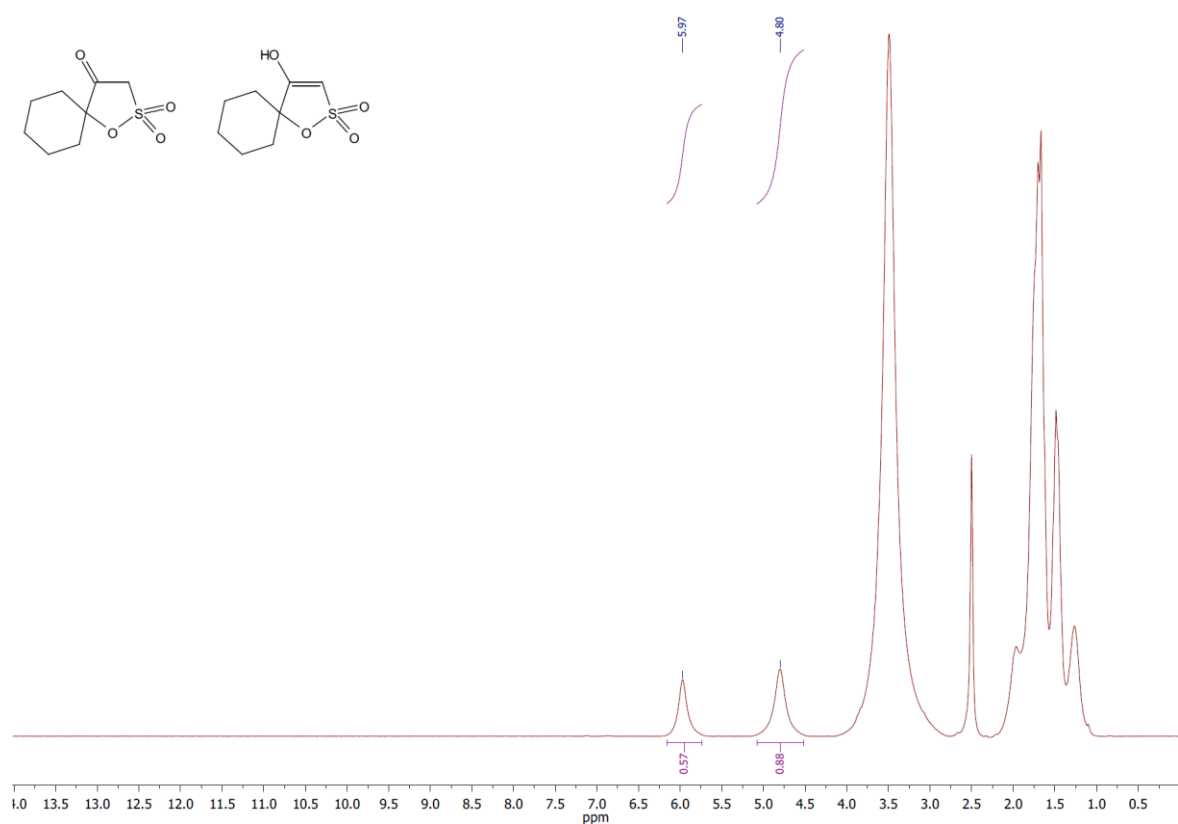
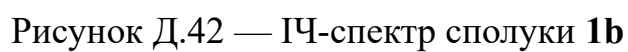
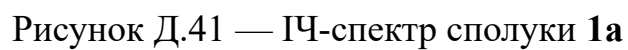
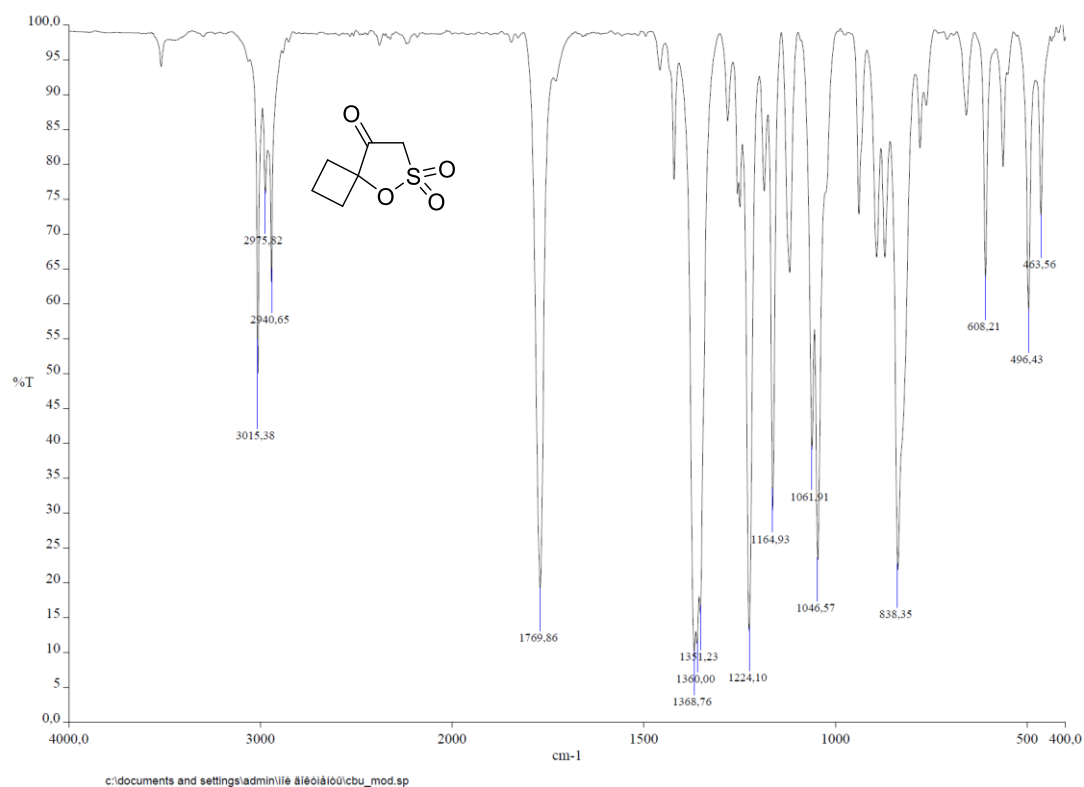
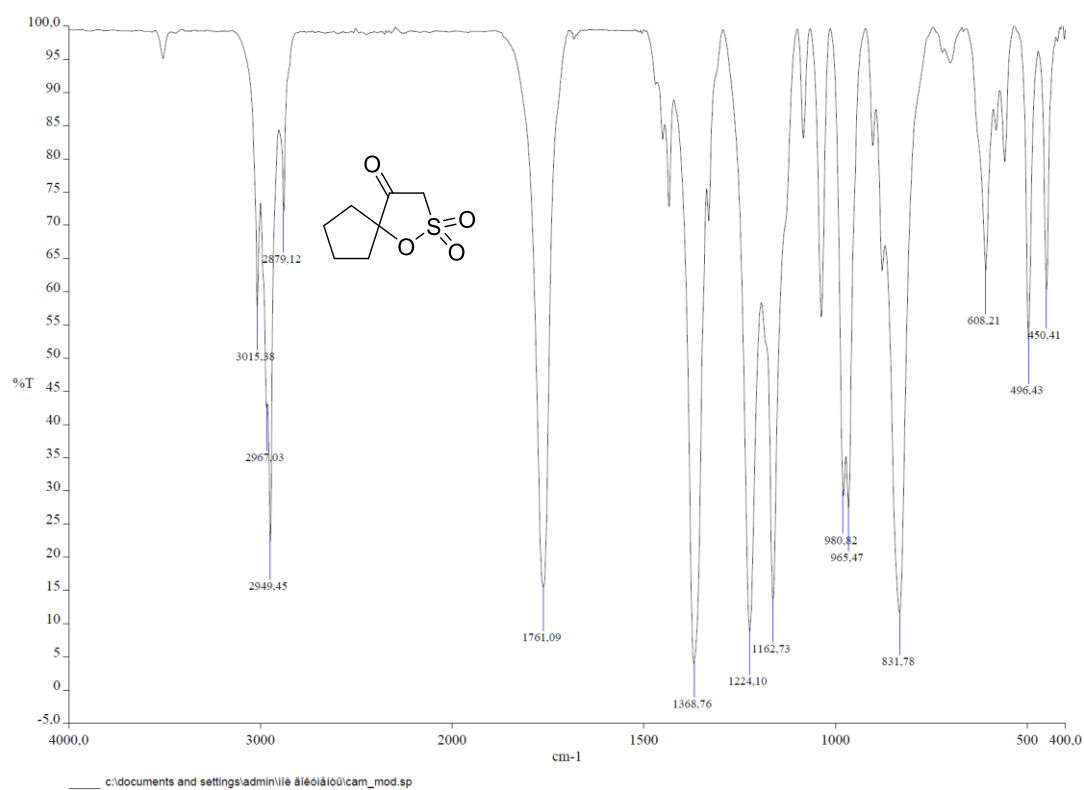


Рисунок Д.40 — ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) спектр сполук **[1e та 7e]** + 4 екв. ВОДИ



Рисунок Д.43 — ИЧ-спектр сполуки **1c**Рисунок Д.44 — ИЧ-спектр сполуки **1d**

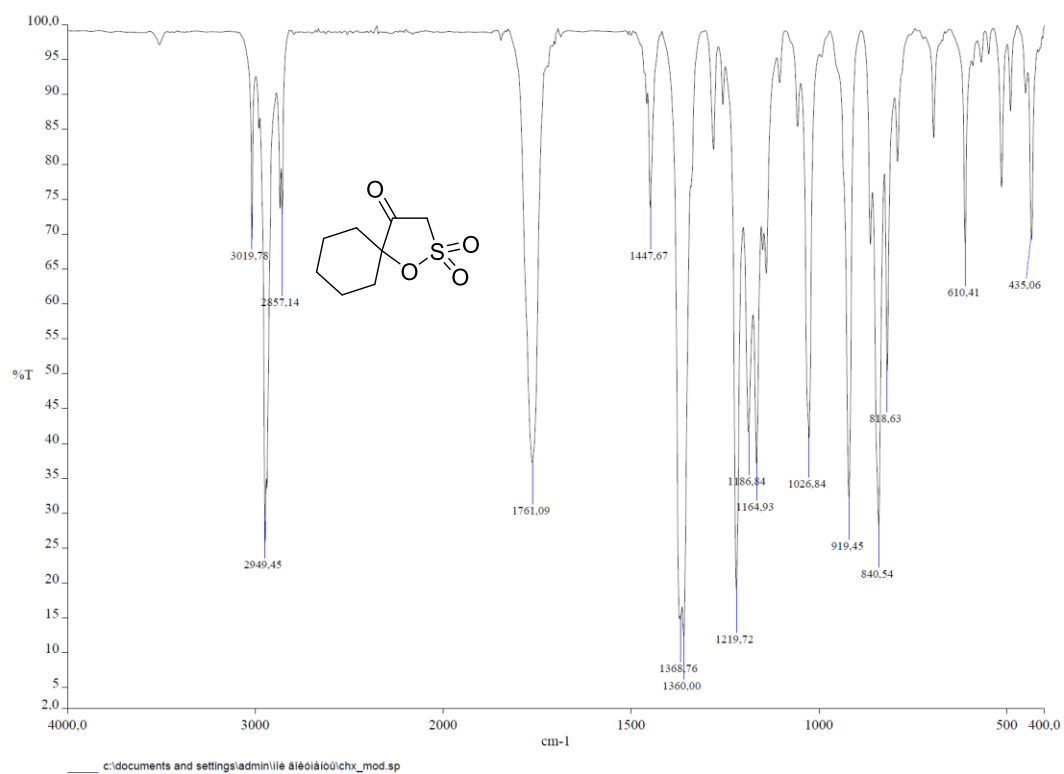


Рисунок Д.45 — ІЧ-спектр сполуки **1e**

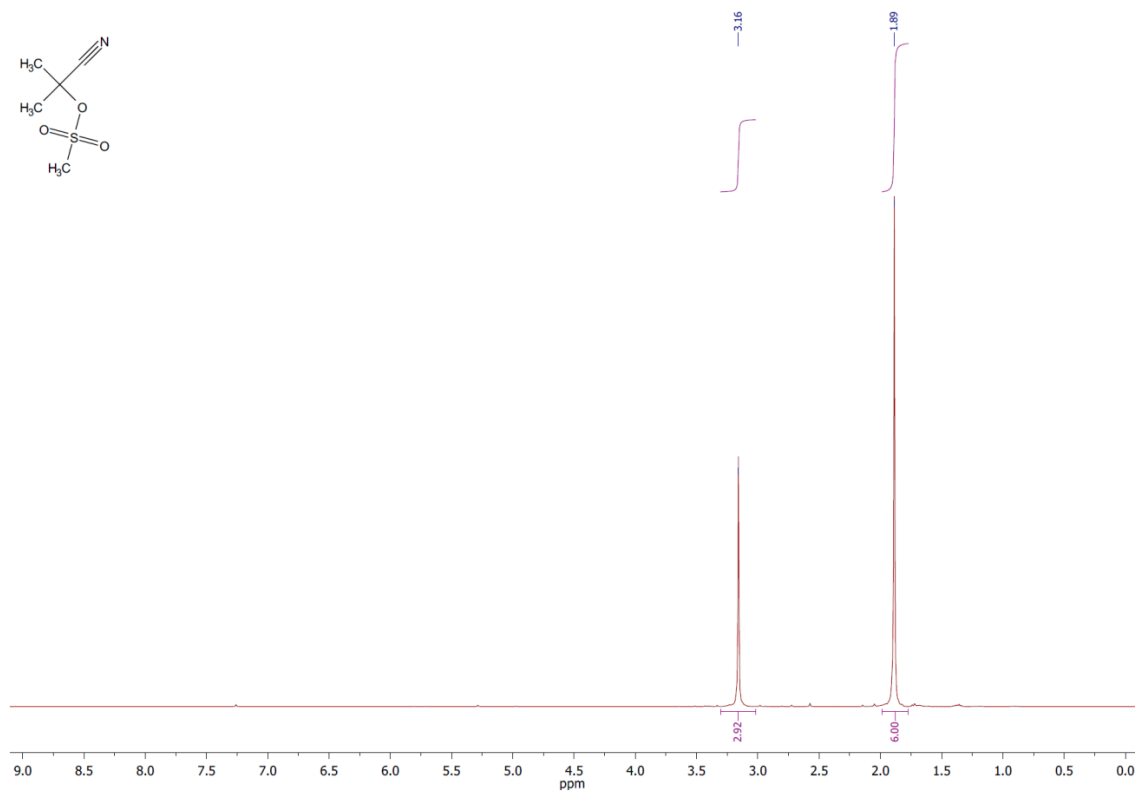


Рисунок Д.46 — ^1H ЯМР спектр сполуки **5a** (500 МГц, CDCl_3)

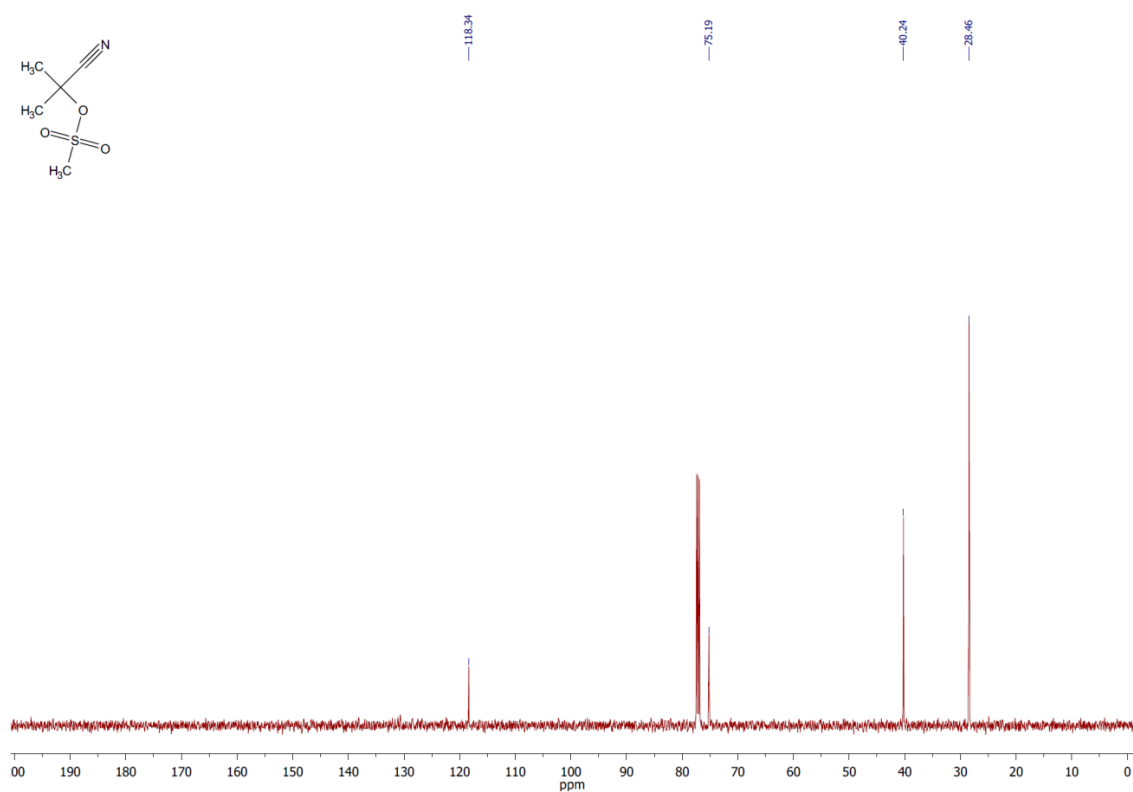


Рисунок Д.47 — $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР спектр сполуки **5a** (101 МГц, CDCl_3)

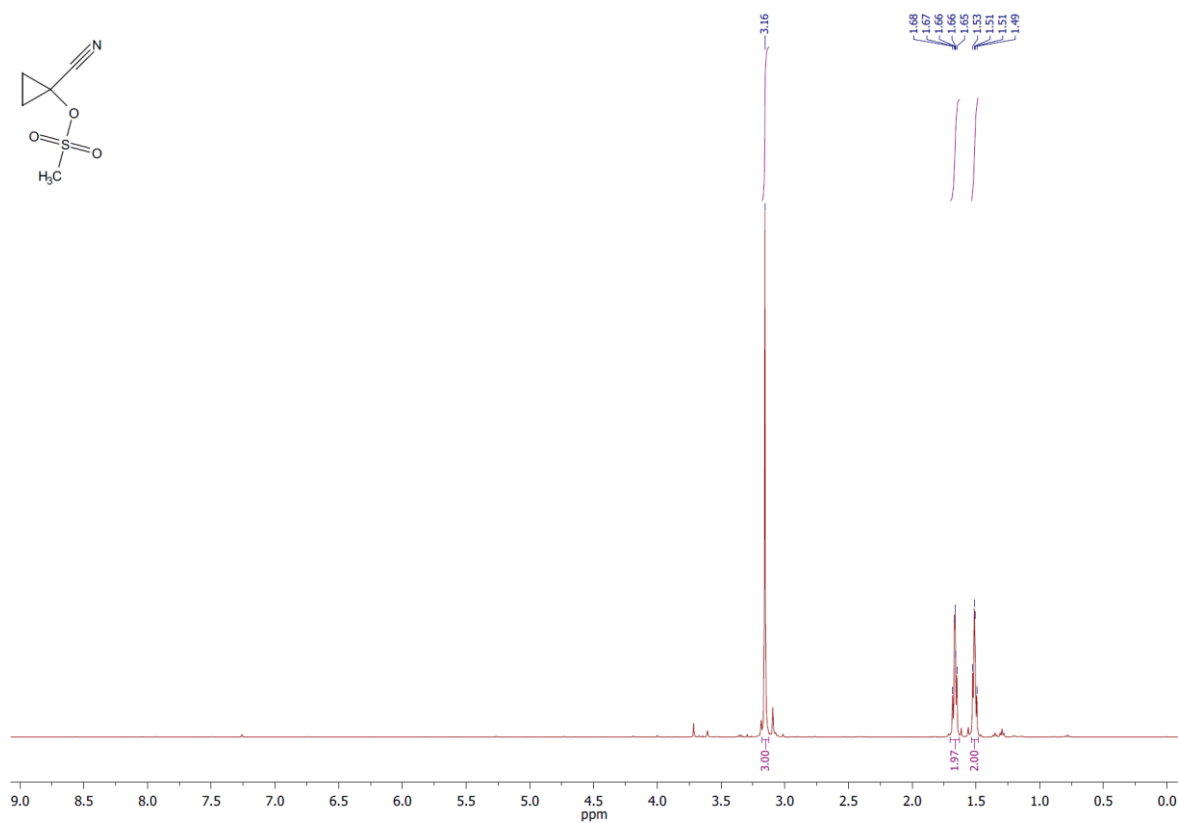


Рисунок Д.48 — ^1H ЯМР спектр сполуки **5b** (500 МГц, CDCl_3)

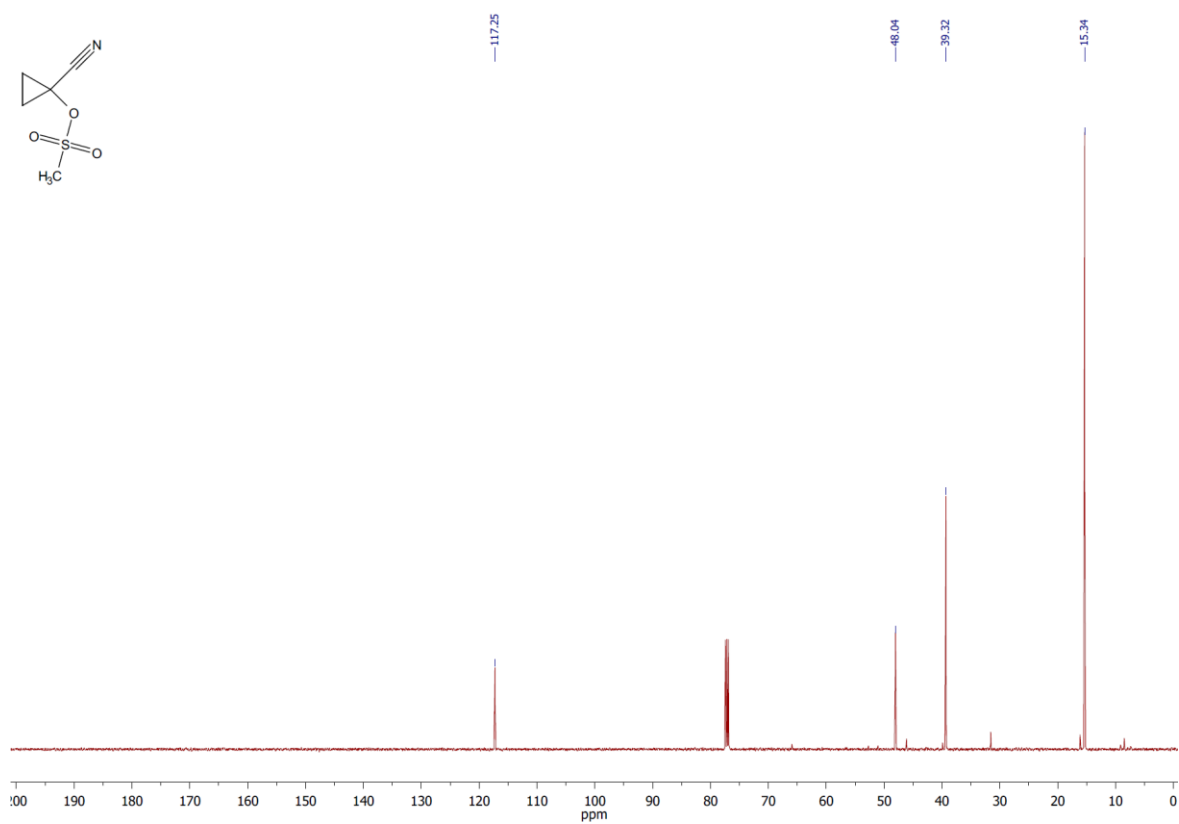


Рисунок Д.49 — $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР спектр сполуки **5b** (126 МГц, CDCl_3)

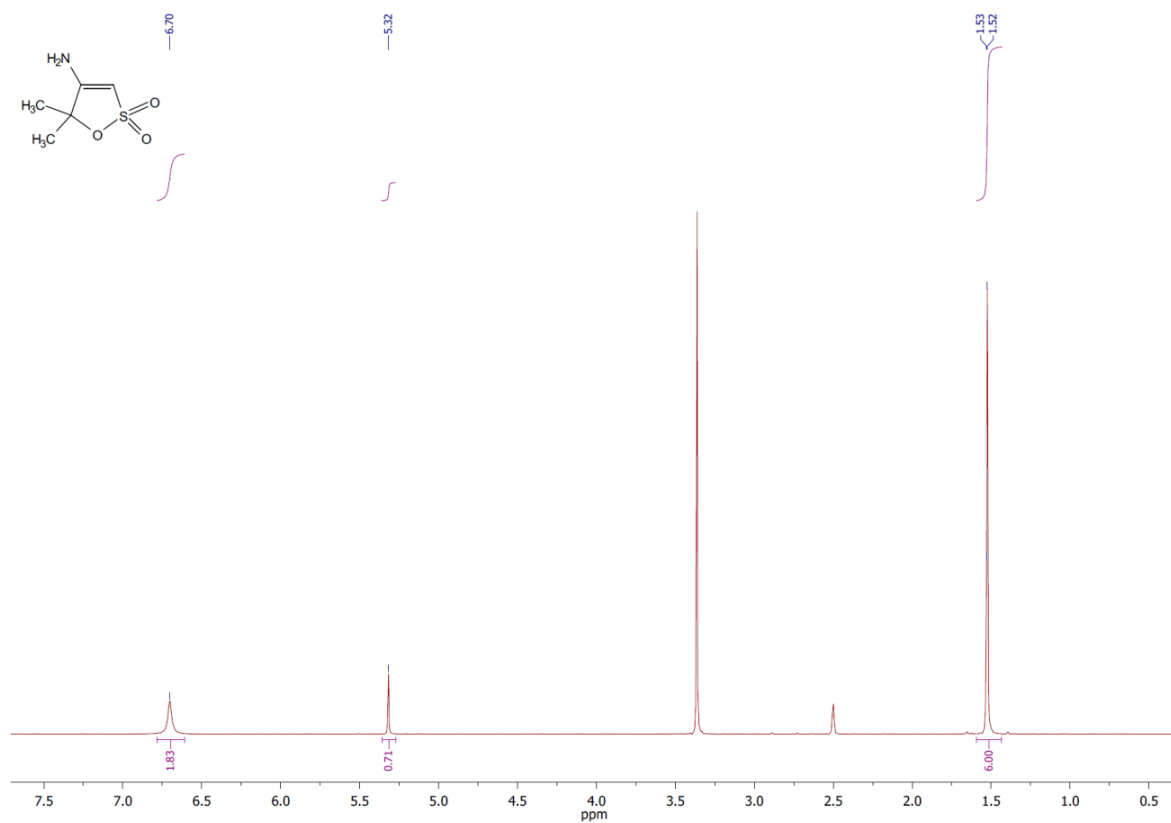


Рисунок Д.50 — ^1H ЯМР спектр сполуки **6a** (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$)

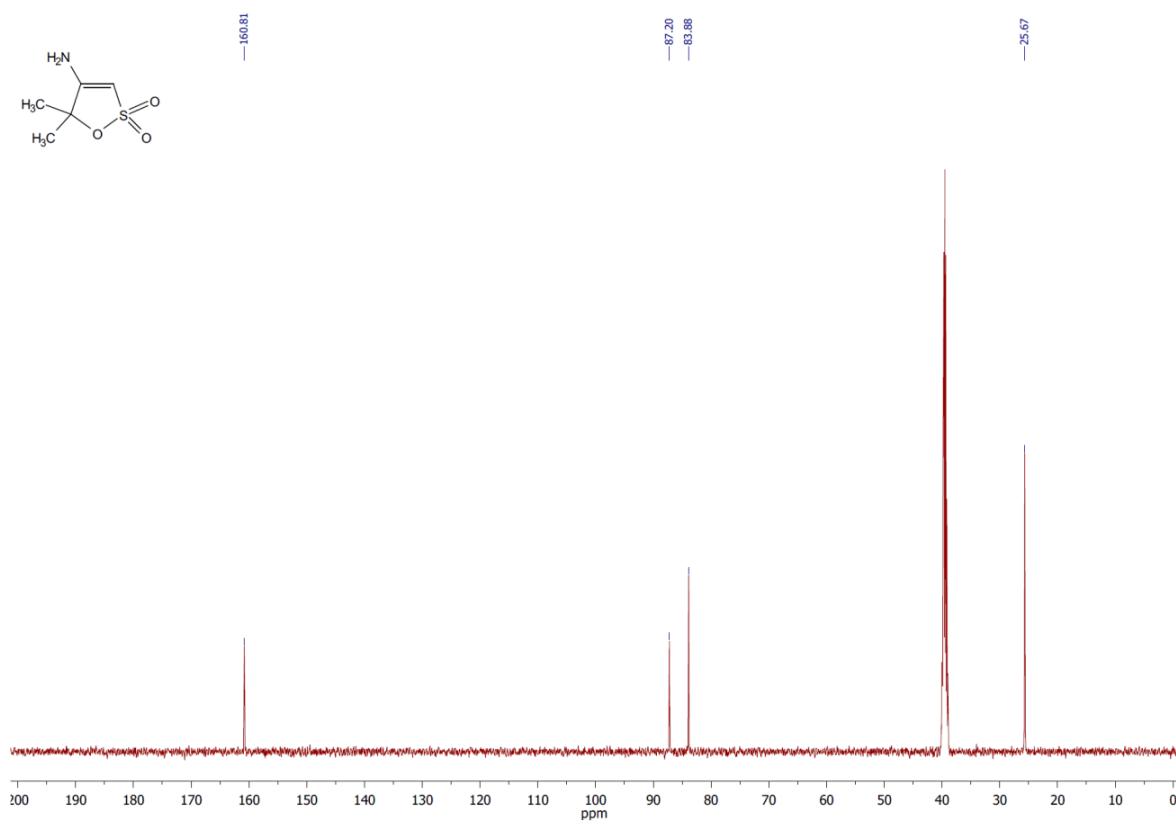


Рисунок Д.51 — $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР спектр сполуки **6a** (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$)

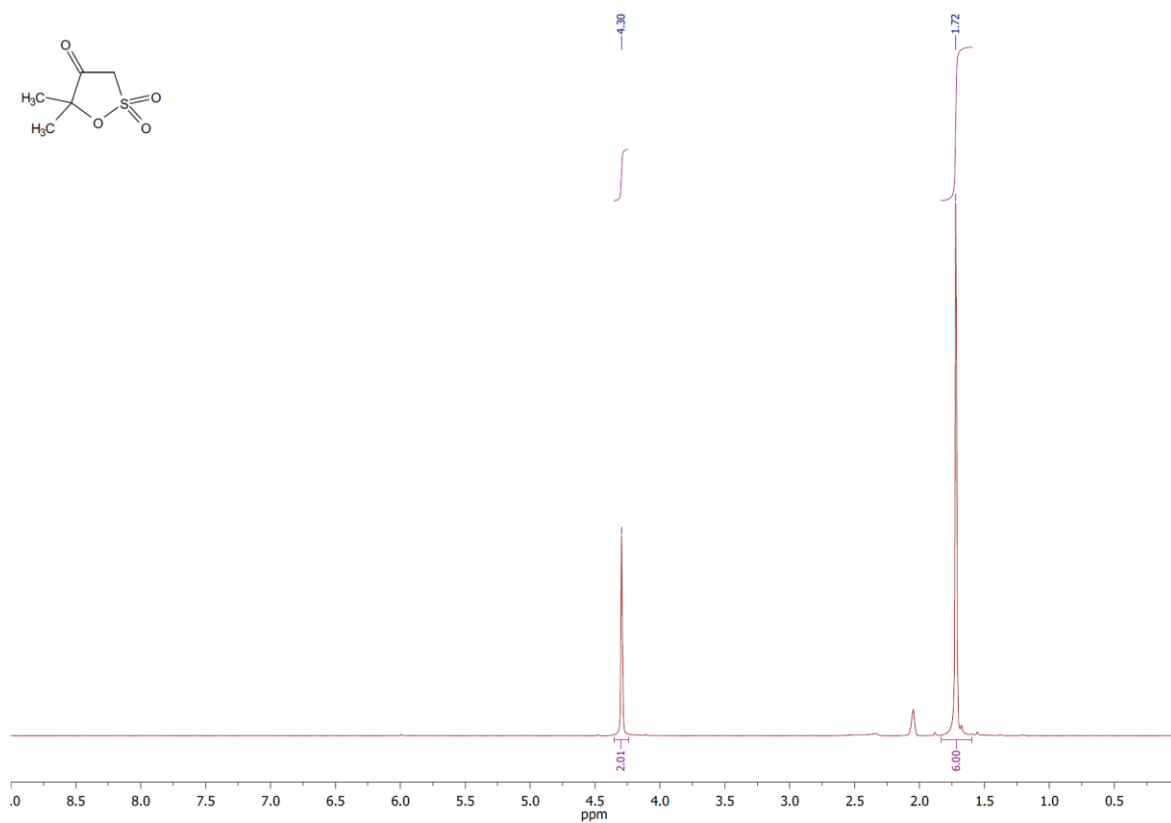


Рисунок Д.52 — ^1H ЯМР спектр сполуки **1a** (400 МГц, $\text{acetone-}d_6$)

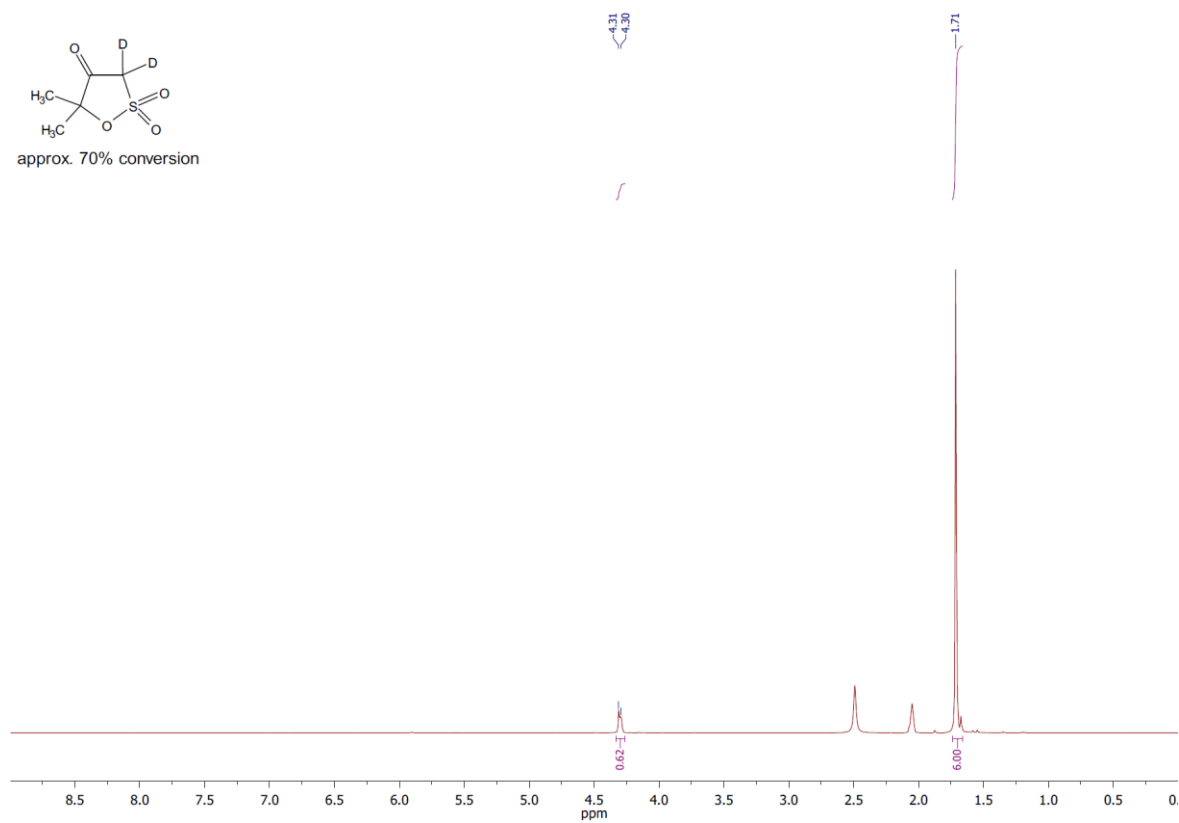


Рисунок Д.53 — ^1H ЯМР спектр сполуки **1a- d_2** (400 МГц, $\text{acetone-}d_6$)

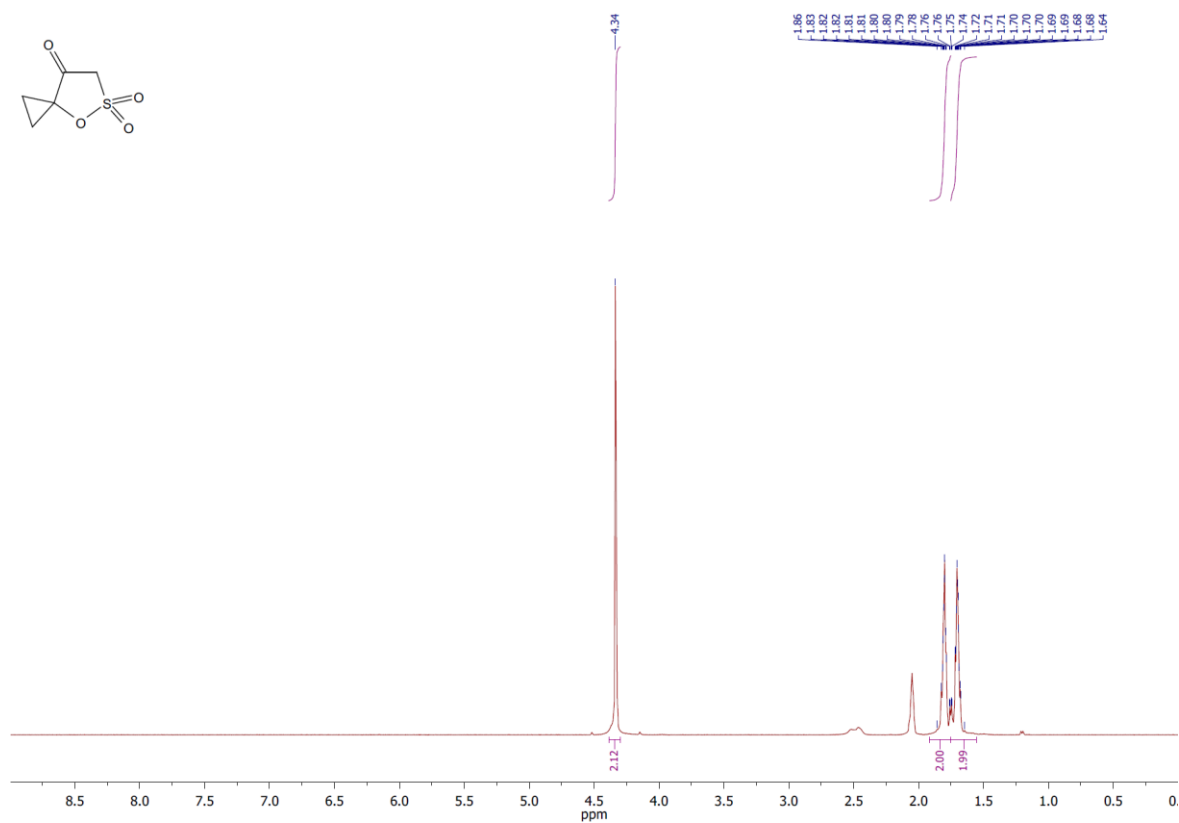


Рисунок Д.54 — ¹H ЯМР спектр сполуки **1b** (400 МГц, acetone-*d*₆)

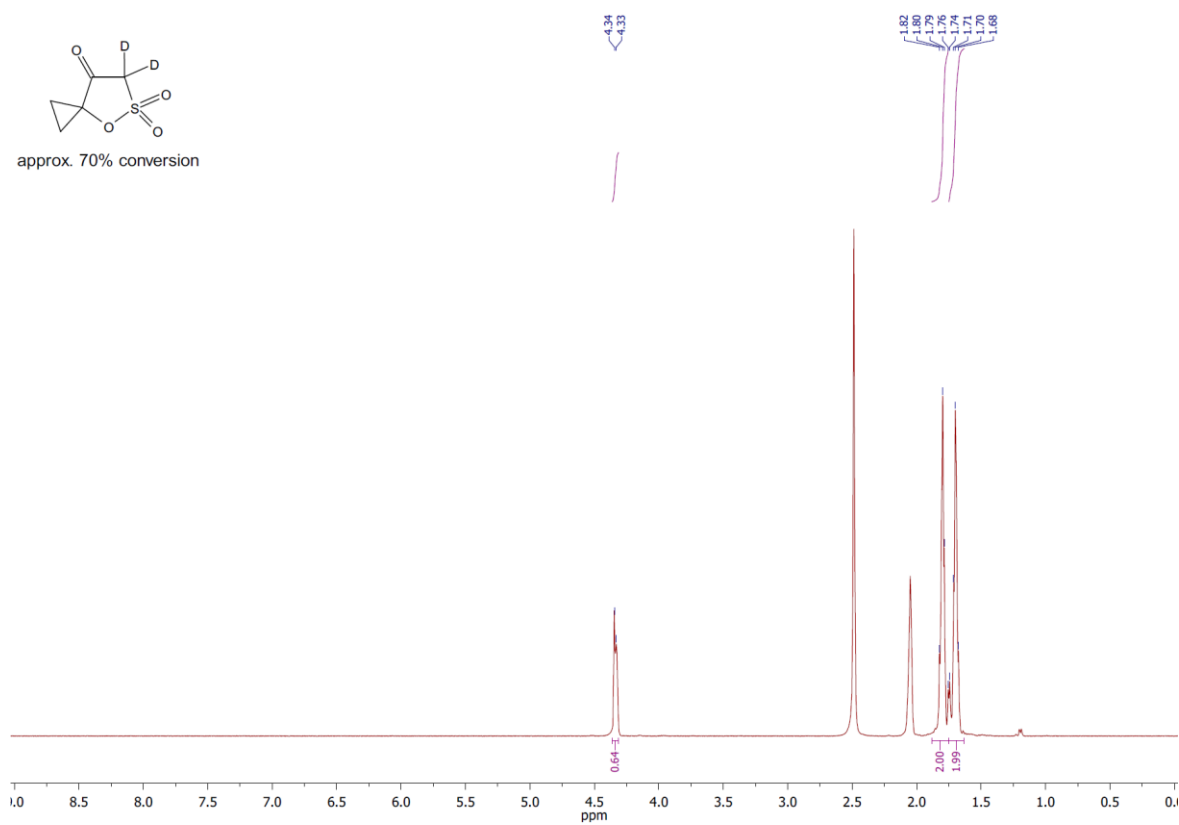


Рисунок Д.55 — ¹H ЯМР спектр сполуки **1b-d₂** (400 МГц, acetone-*d*₆)

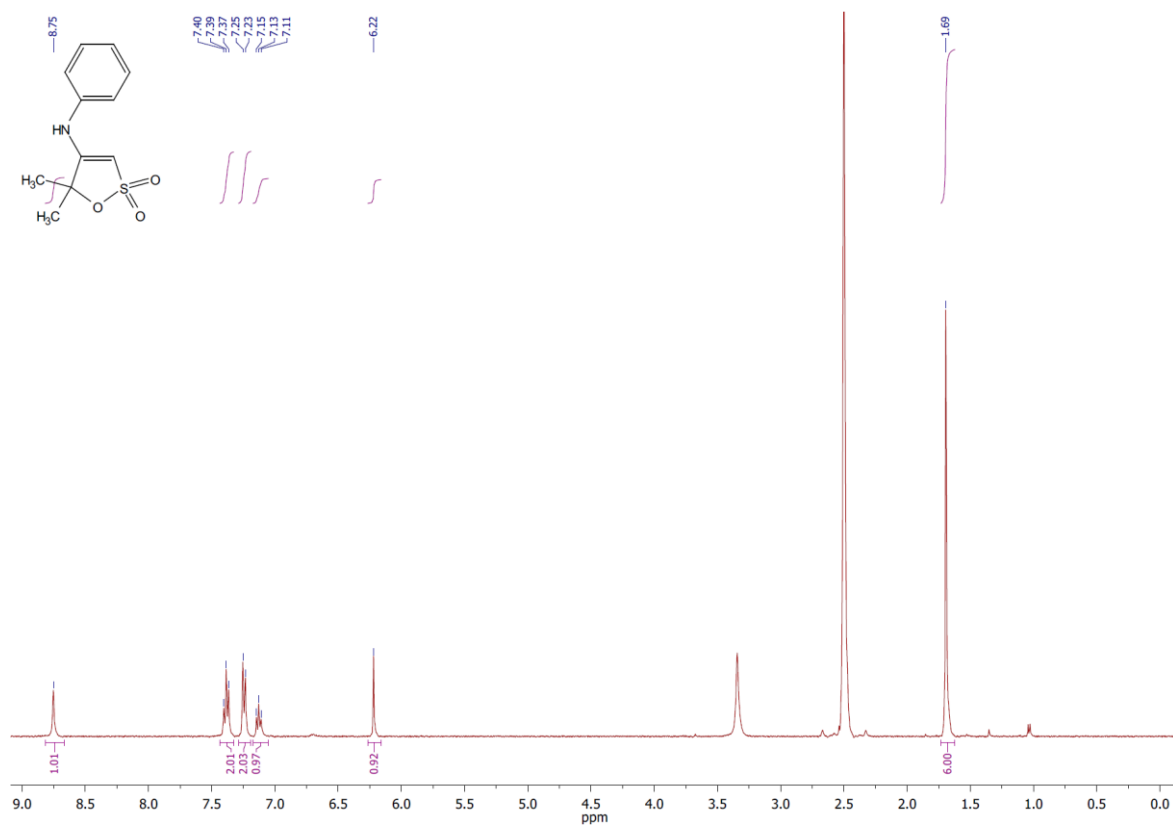


Рисунок Д.56 — ¹H ЯМР спектр сполуки **8a** (400 МГц, DMSO-*d*₆)

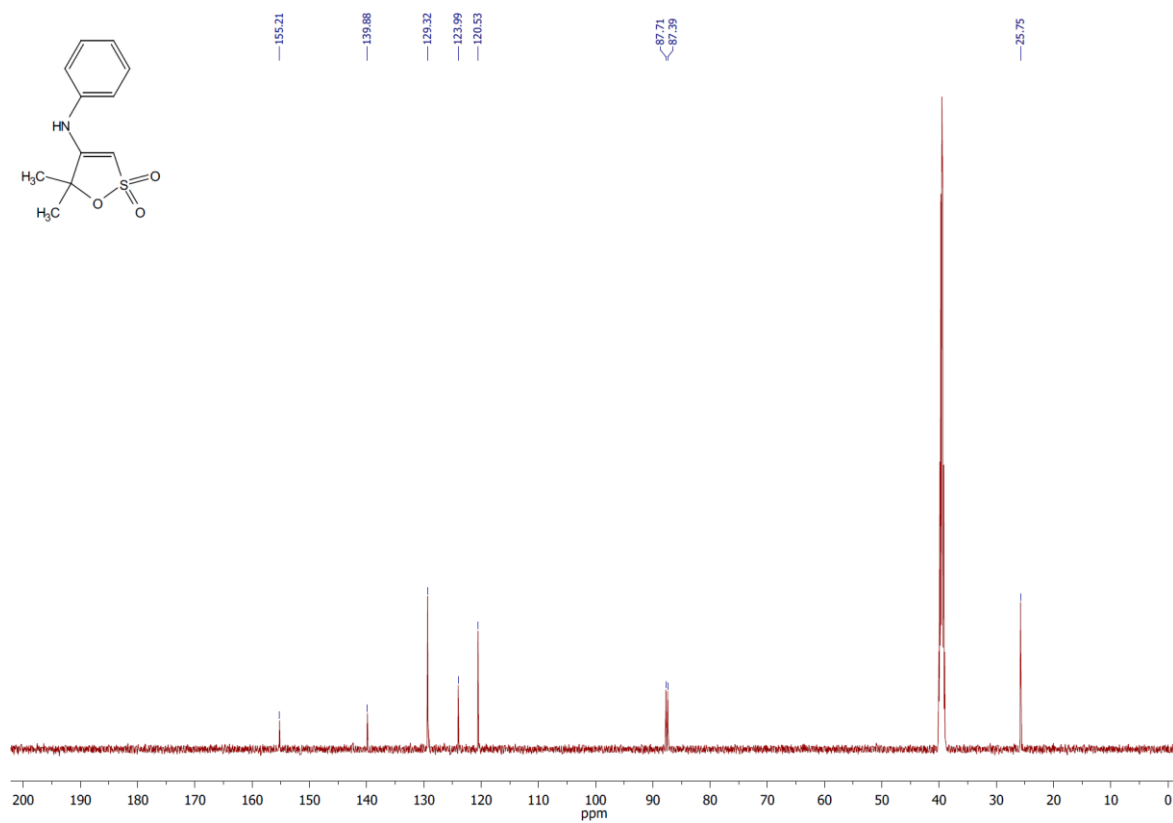


Рисунок Д.57 — ¹³C {¹H} ЯМР спектр сполуки **8a** (126 МГц, DMSO-*d*₆)

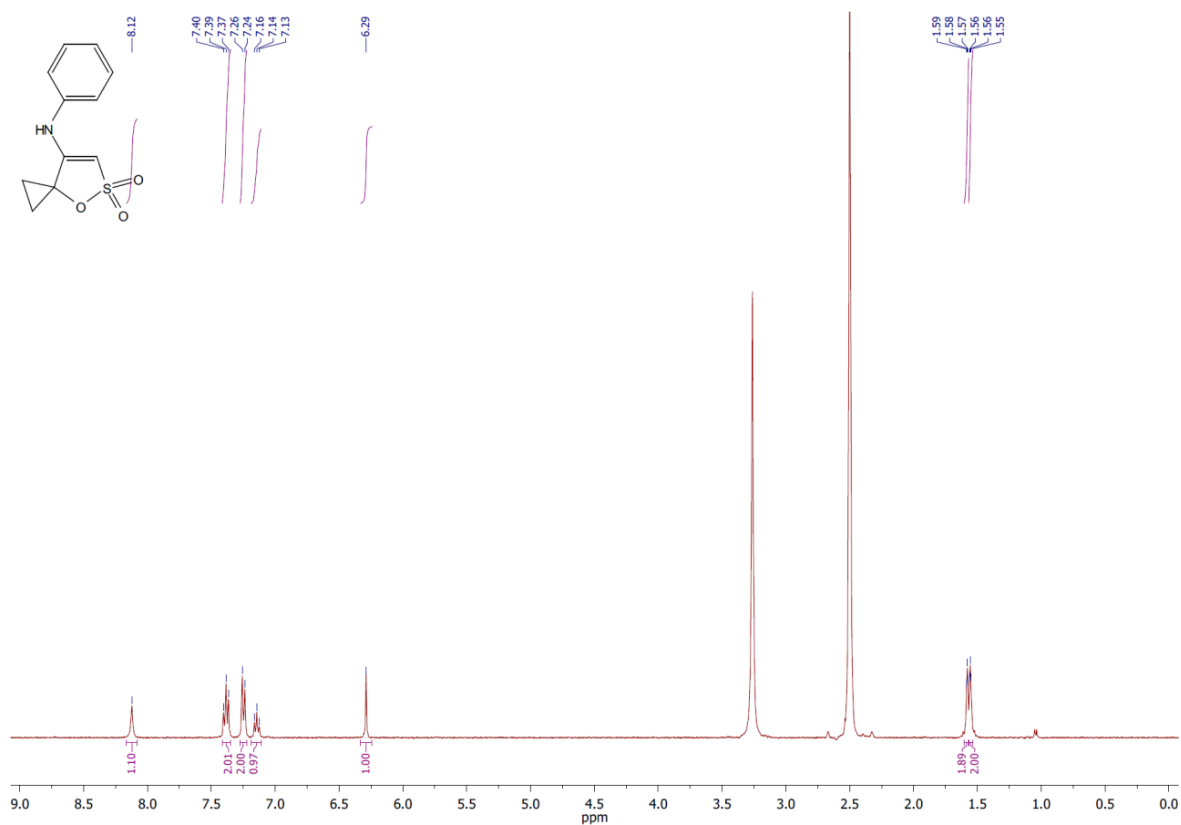


Рисунок Д.58 — ¹H ЯМР спектр сполуки **8b** (400 МГц, DMSO-*d*₆)

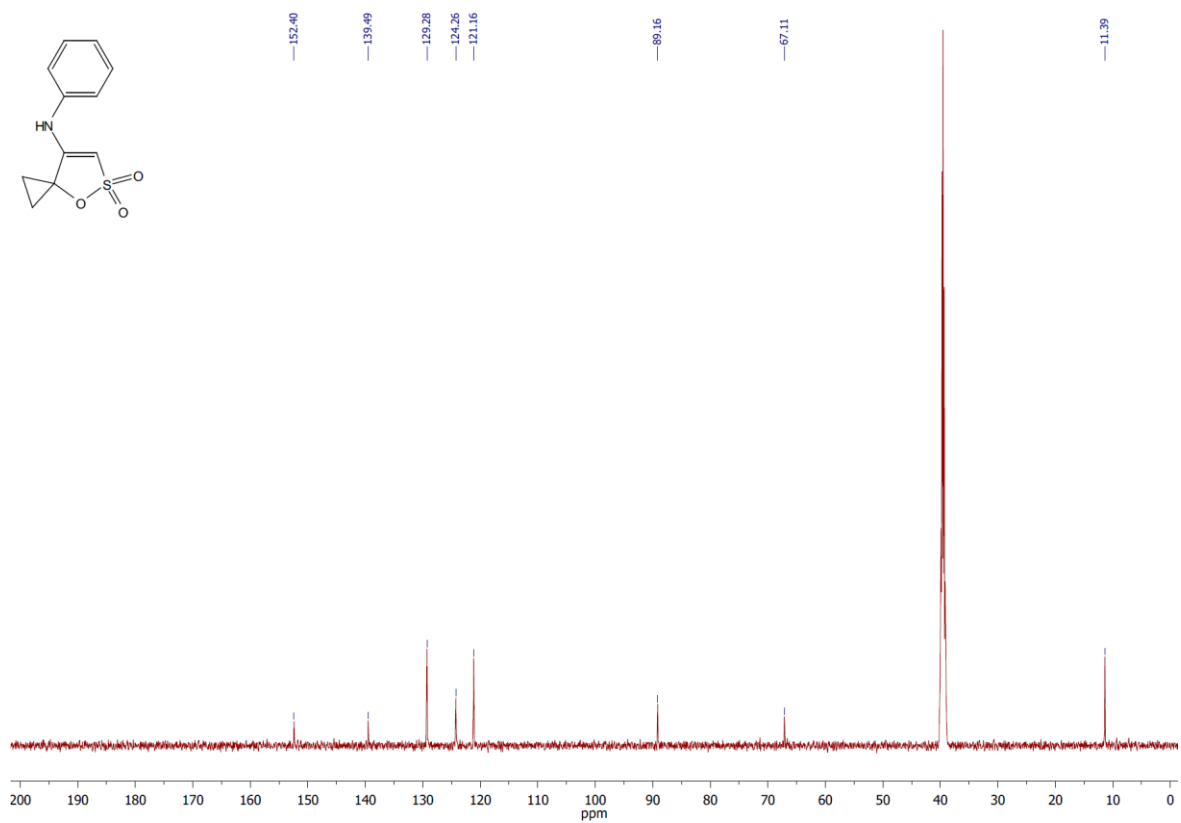


Рисунок Д.59 — ¹³C{¹H} ЯМР спектр сполуки **8b** (126 МГц, DMSO-*d*₆)

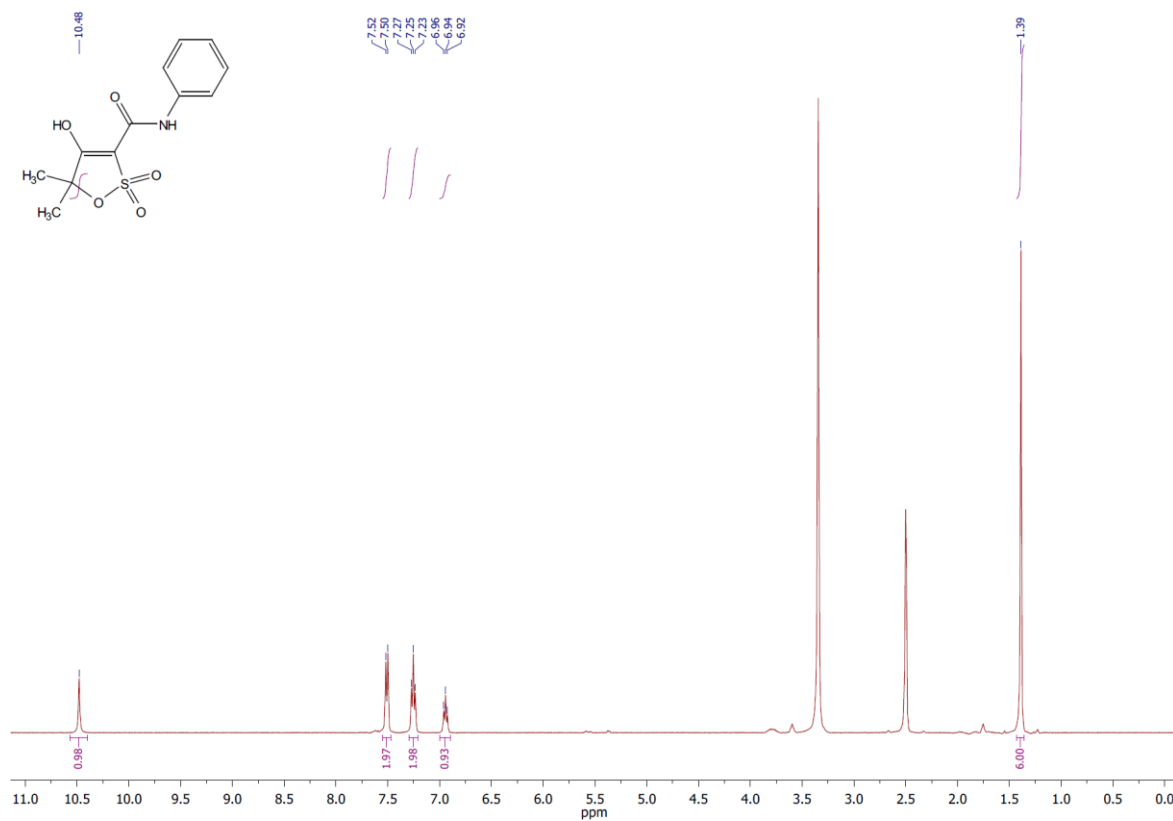


Рисунок Д.60 — ^1H ЯМР спектр сполуки **9a** (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$)

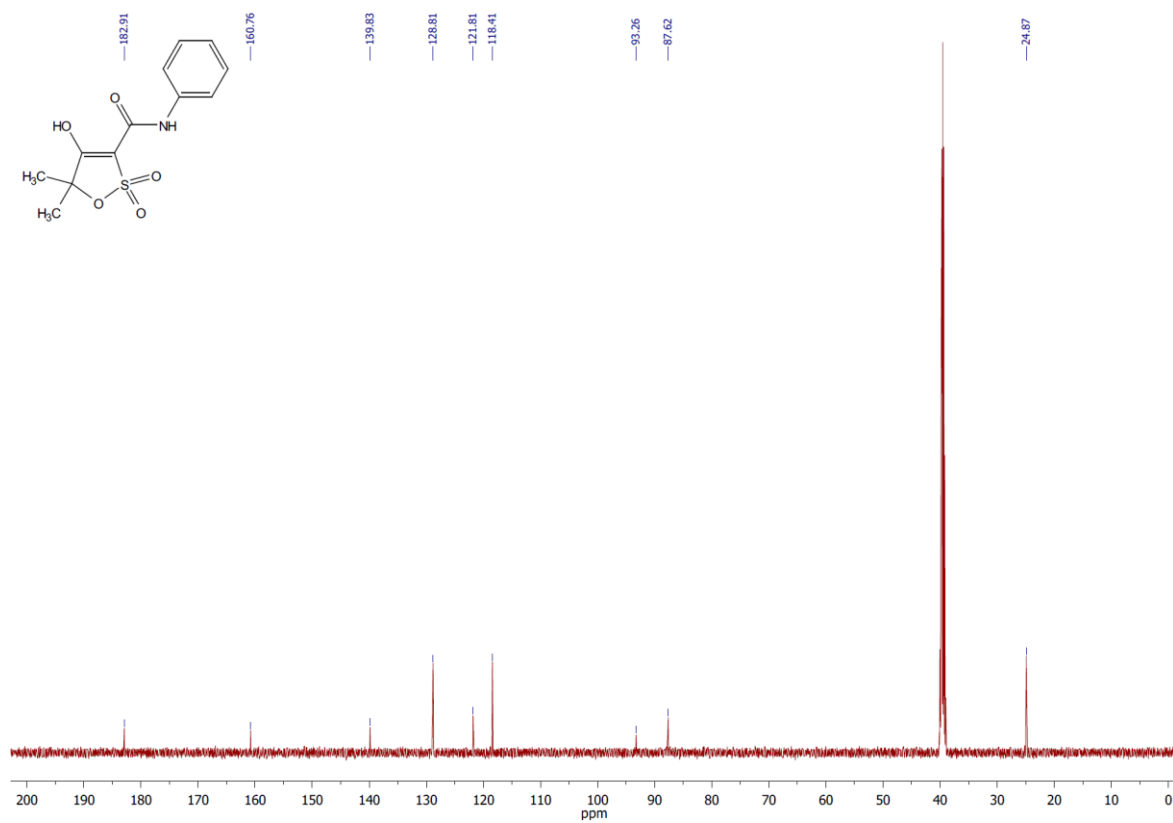


Рисунок Д.61 — $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР спектр сполуки **9a** (126 МГц, $\text{DMSO-}d_6$)

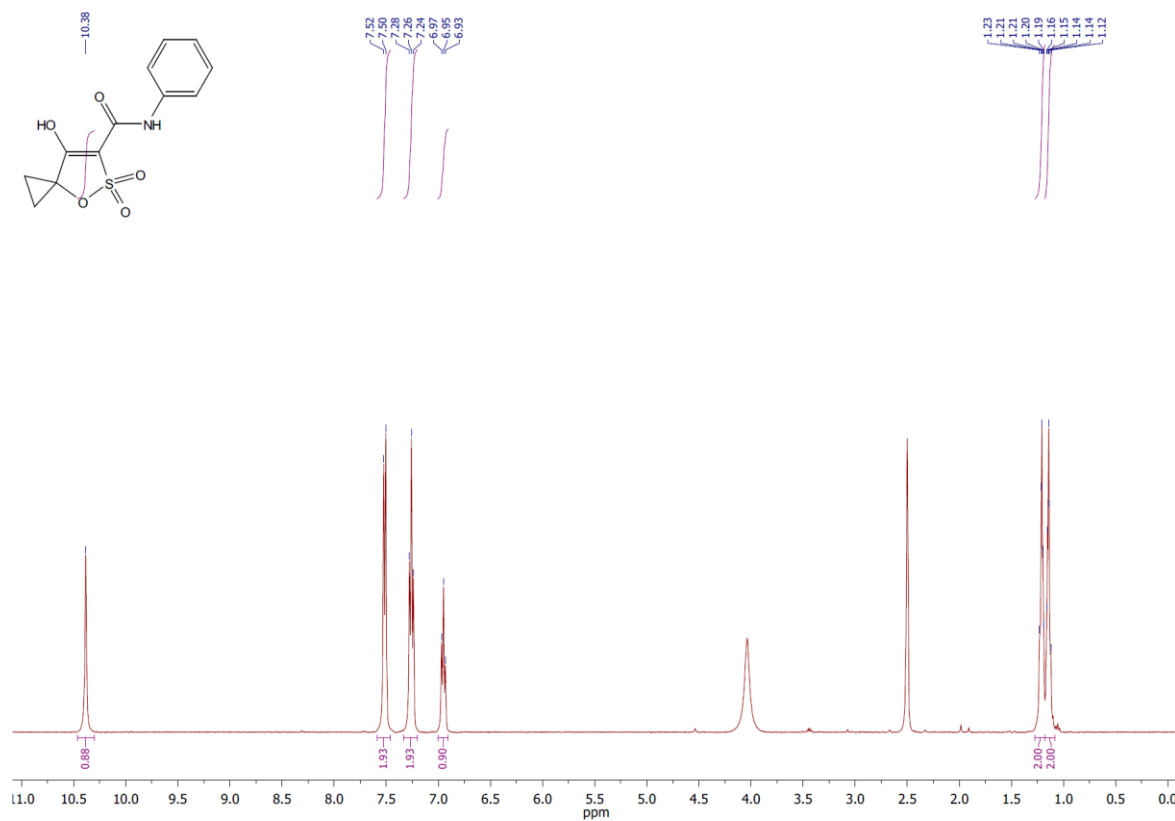


Рисунок Д.62 — ^1H ЯМР спектр сполуки **9b** (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$)

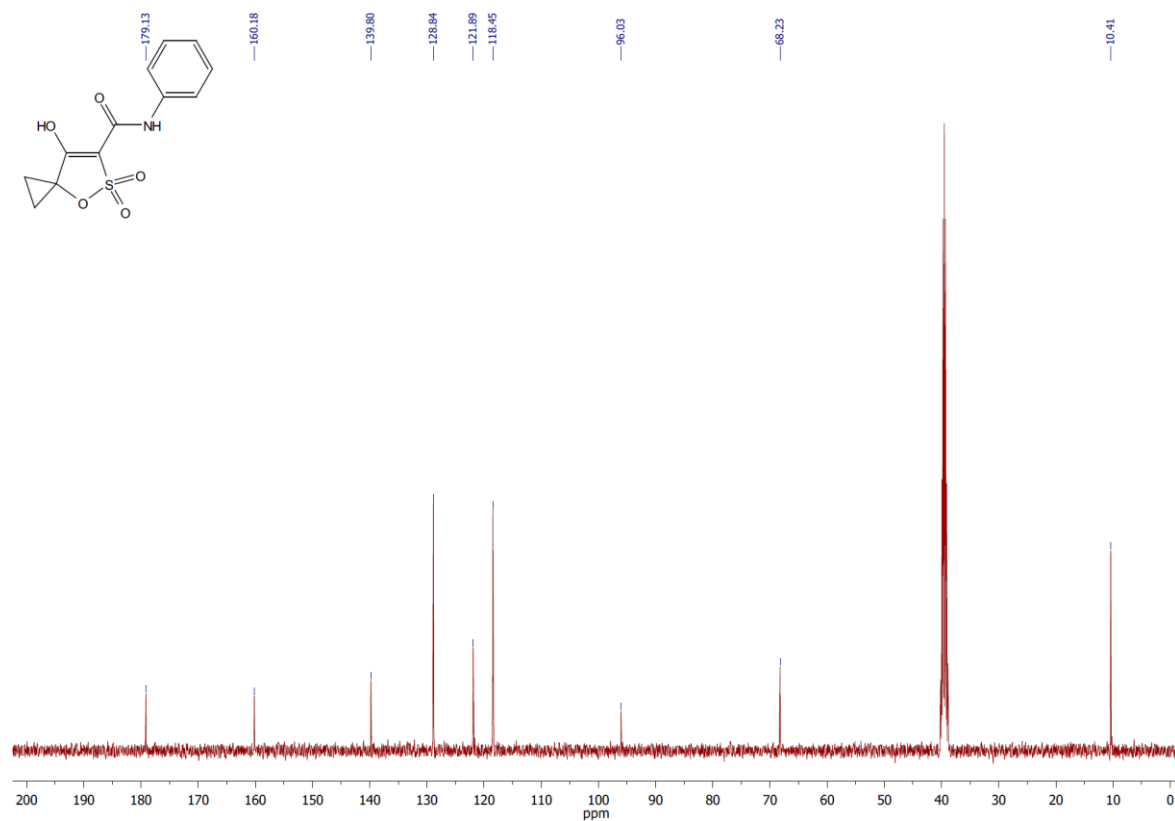


Рисунок Д.63 — $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР спектр сполуки **9b** (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$)

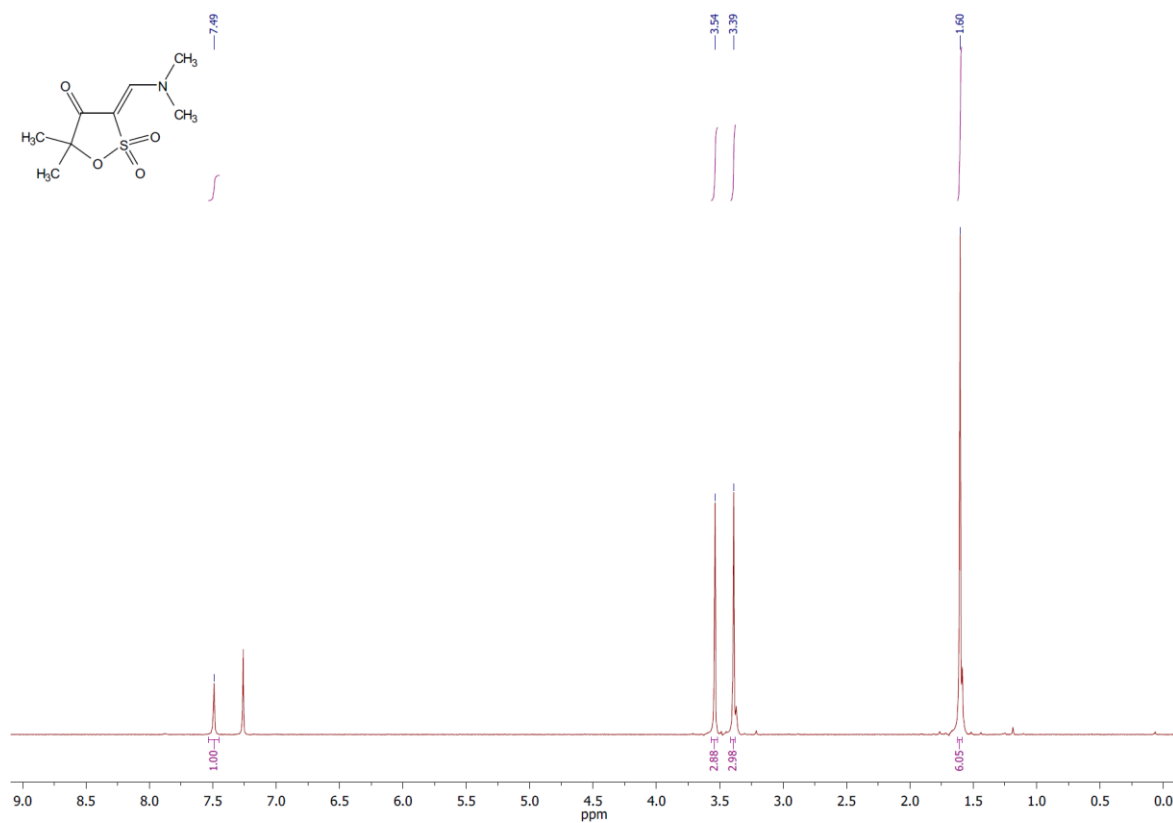


Рисунок Д.64 — ^1H ЯМР спектр сполуки **10a** (400 МГц, CDCl_3)

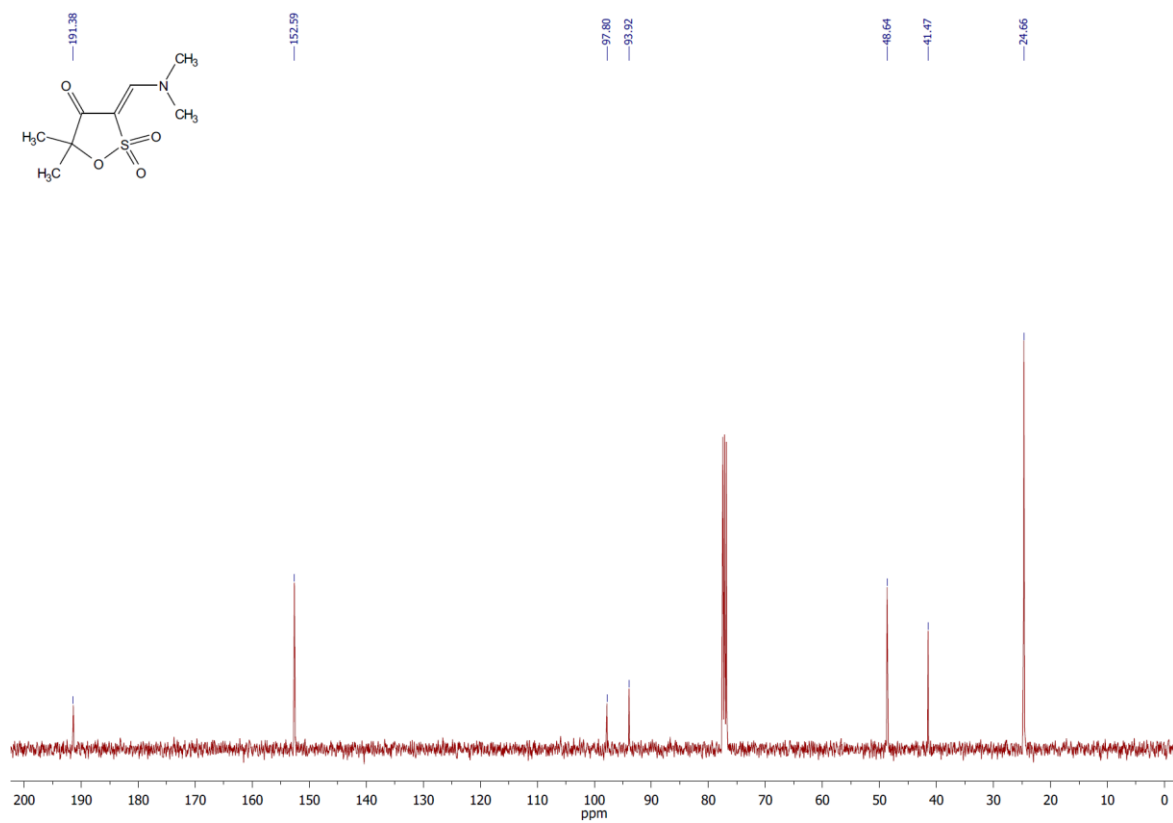
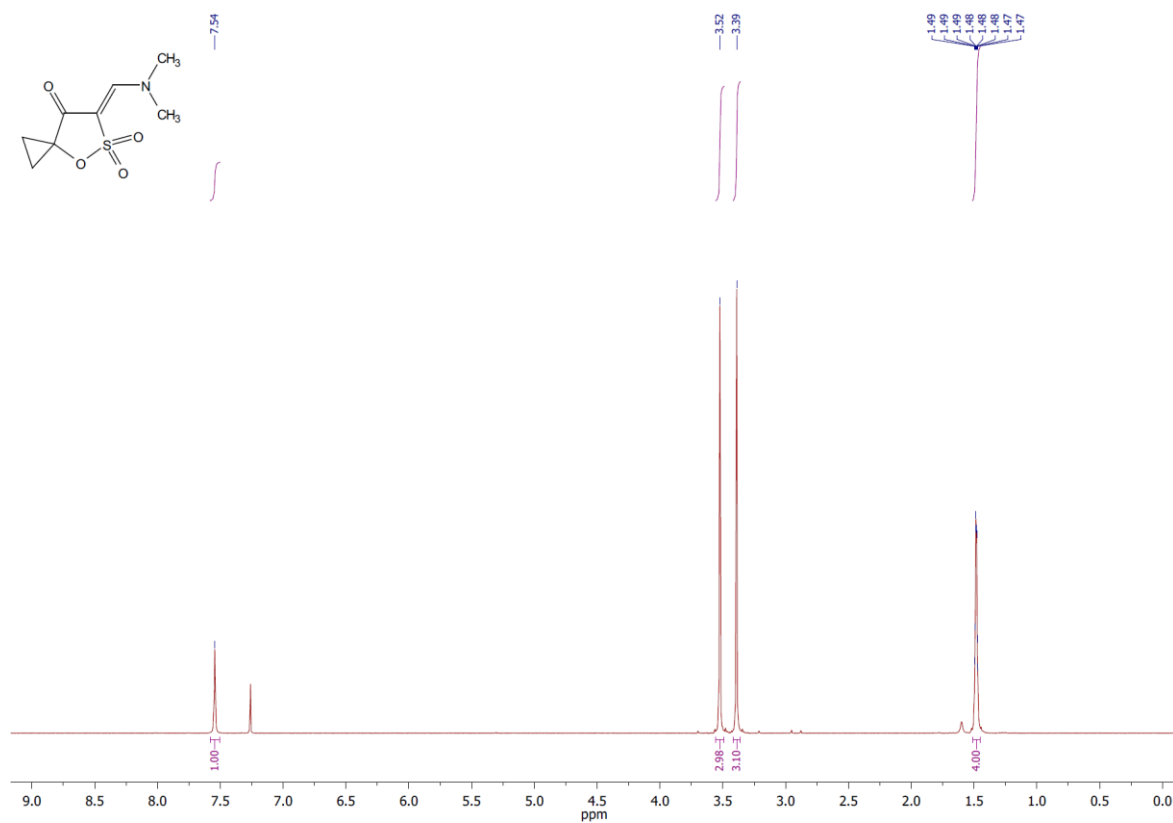
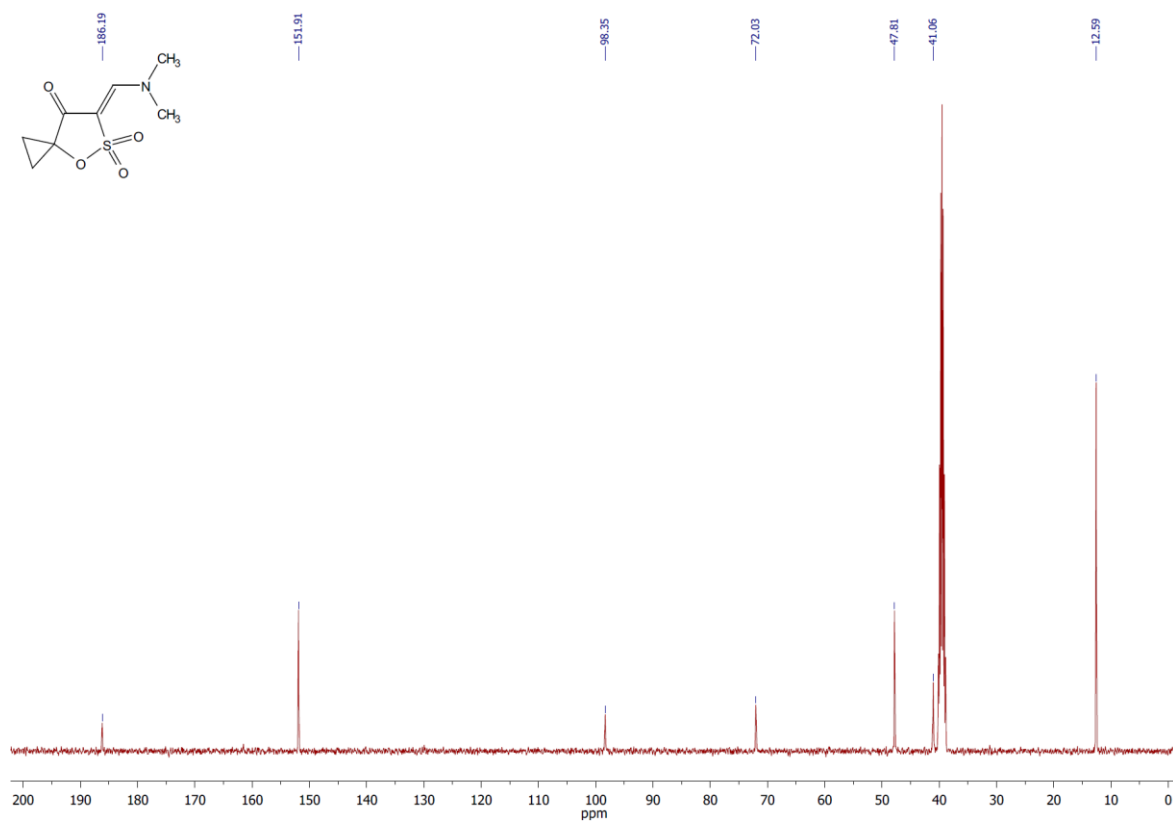


Рисунок Д.65 — $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР спектр сполуки **10a** (101 МГц, CDCl_3)

Рисунок Д.66 — ¹H ЯМР спектр сполуки **10b** (400 МГц, CDCl₃)Рисунок Д.67 — ¹³C{¹H} ЯМР спектр сполуки **10b** (101 МГц, DMSO-*d*₆)

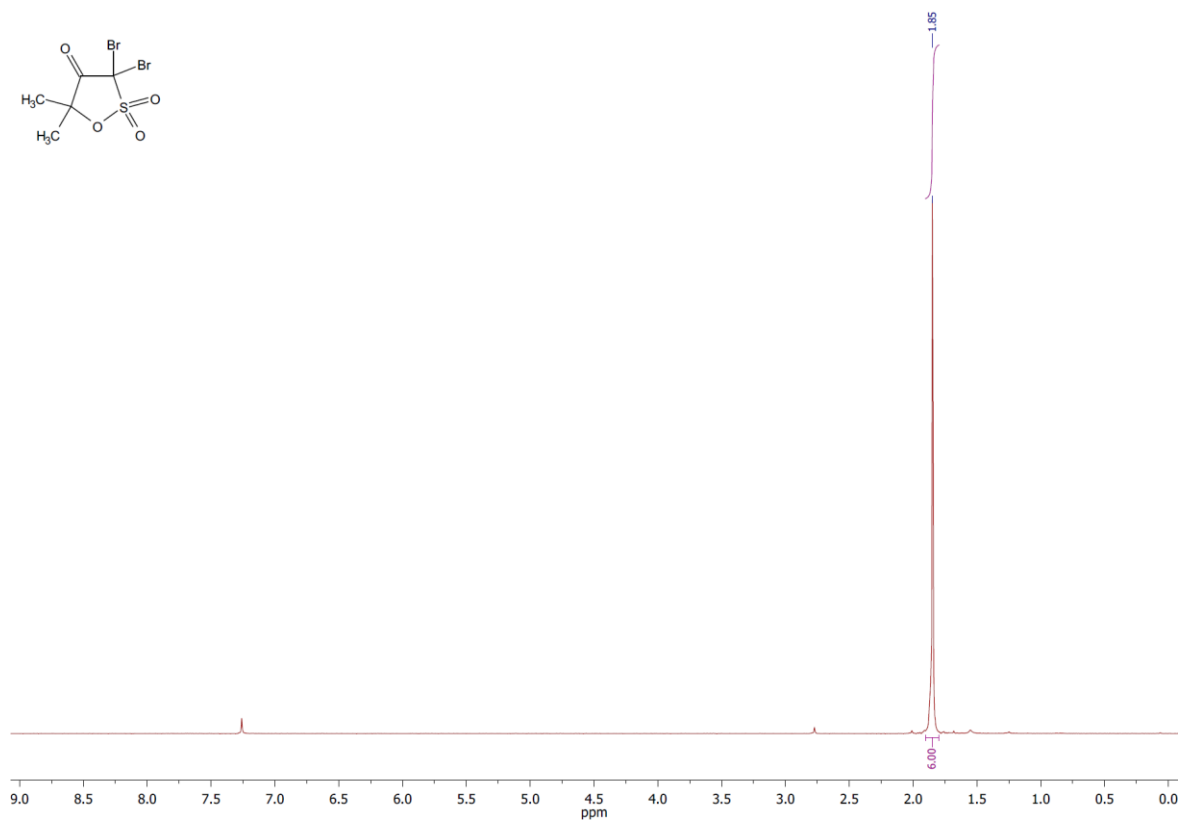


Рисунок Д.68 — ^1H ЯМР спектр сполуки **11a** (400 МГц, CDCl_3)

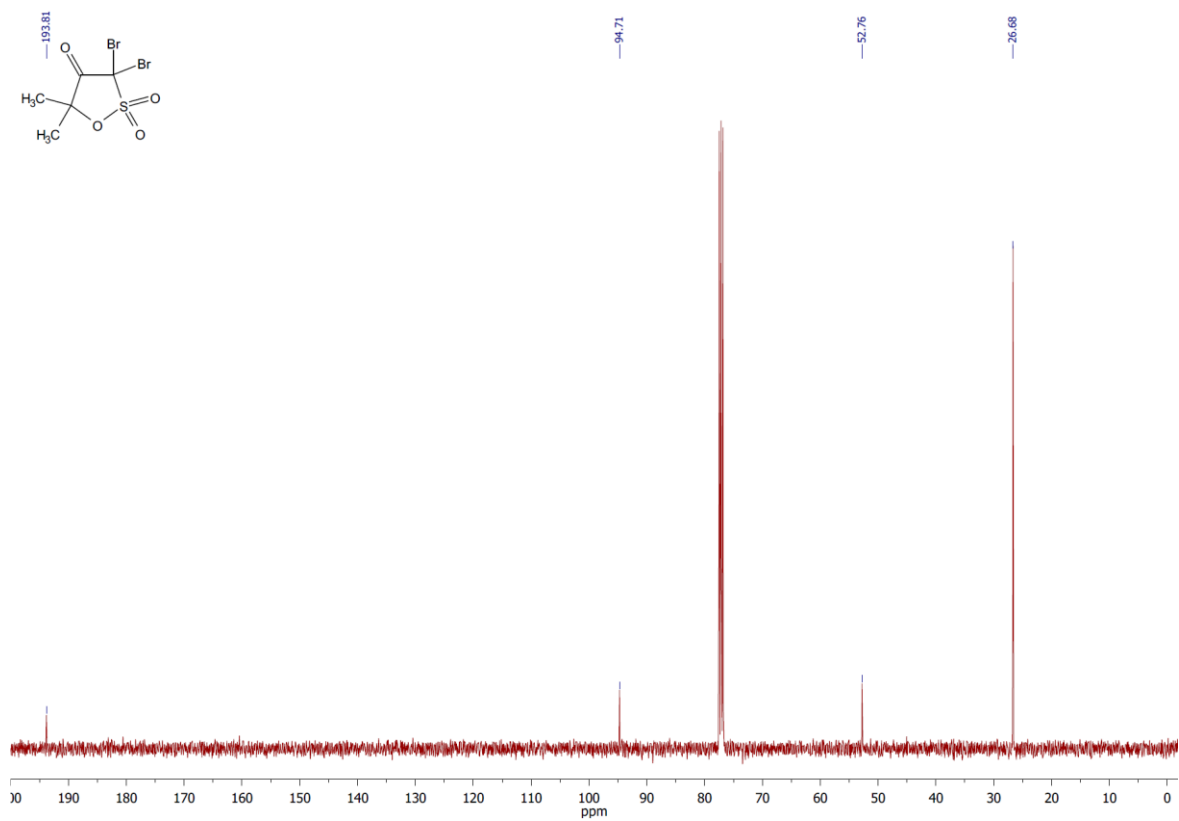


Рисунок Д.69 — $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР спектр сполуки **11a** (101 МГц, CDCl_3)

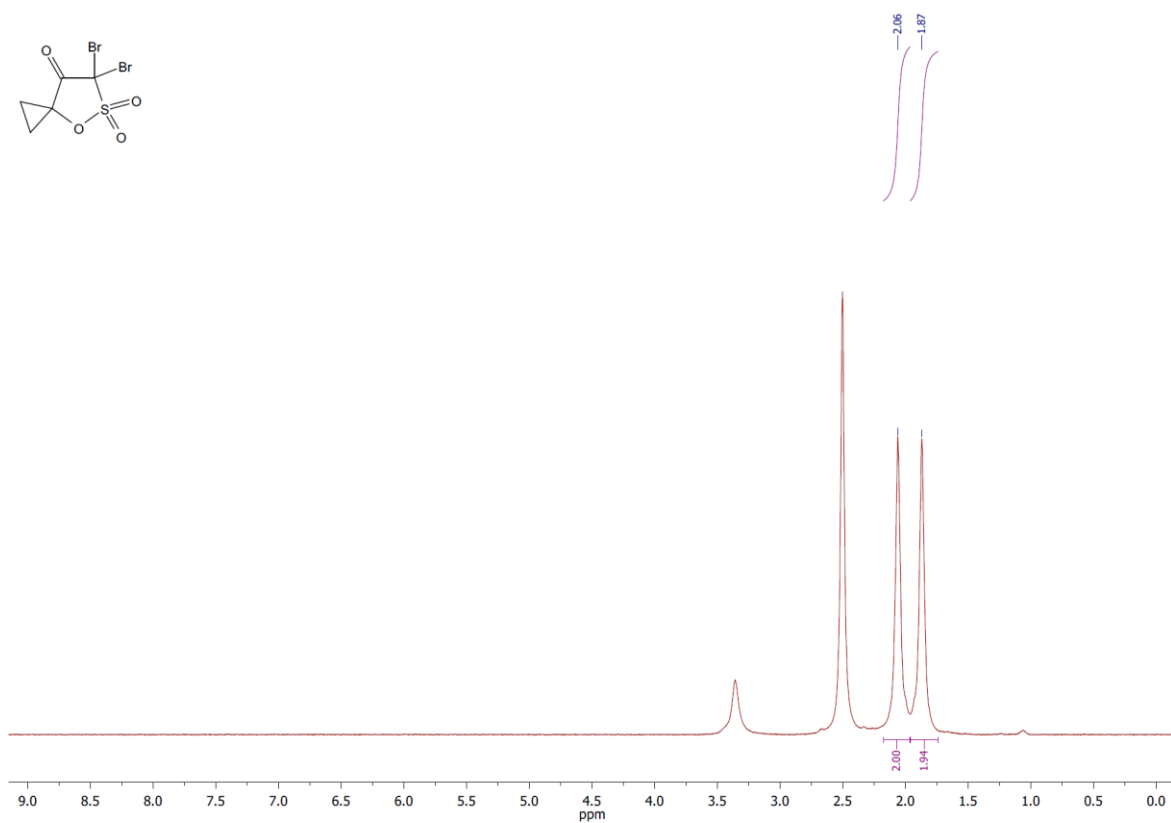


Рисунок Д.70 — ¹H ЯМР спектр сполуки **11b** (400 МГц, DMSO-*d*₆)

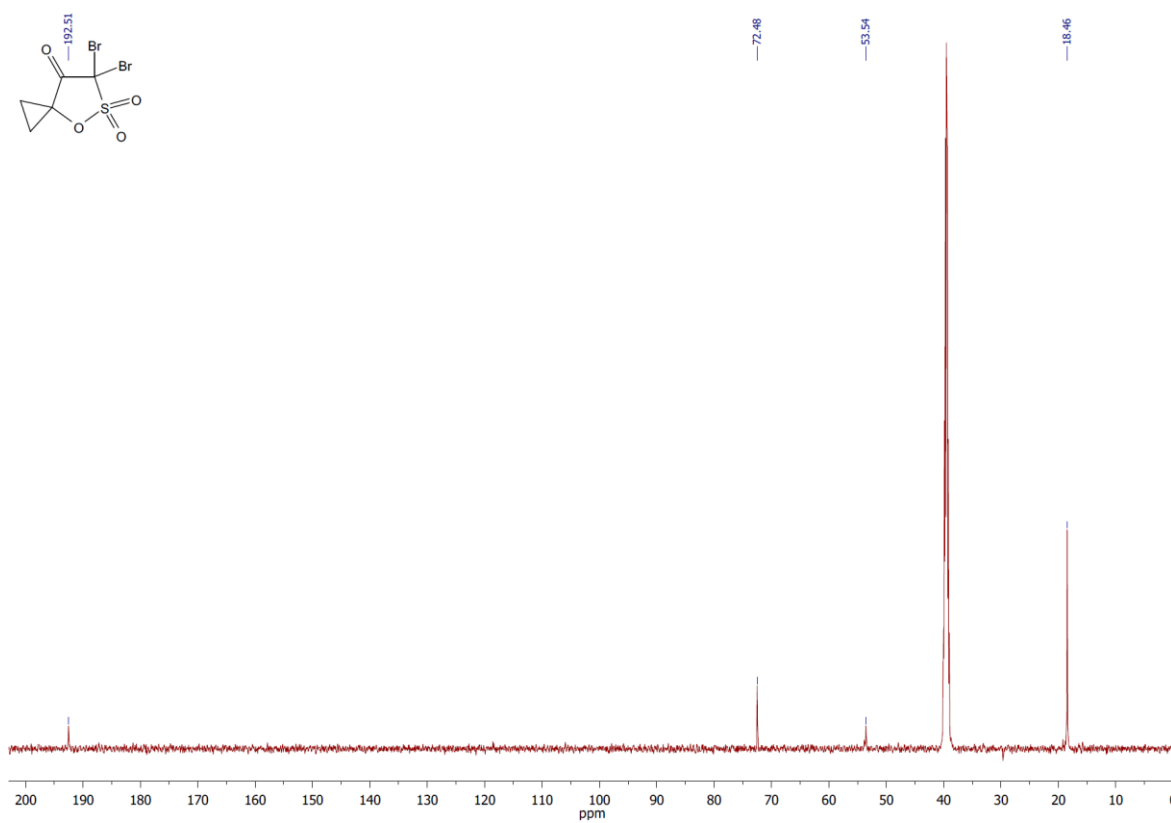


Рисунок Д.71 — ¹³C{¹H} ЯМР спектр сполуки **11b** (126 МГц, DMSO-*d*₆)

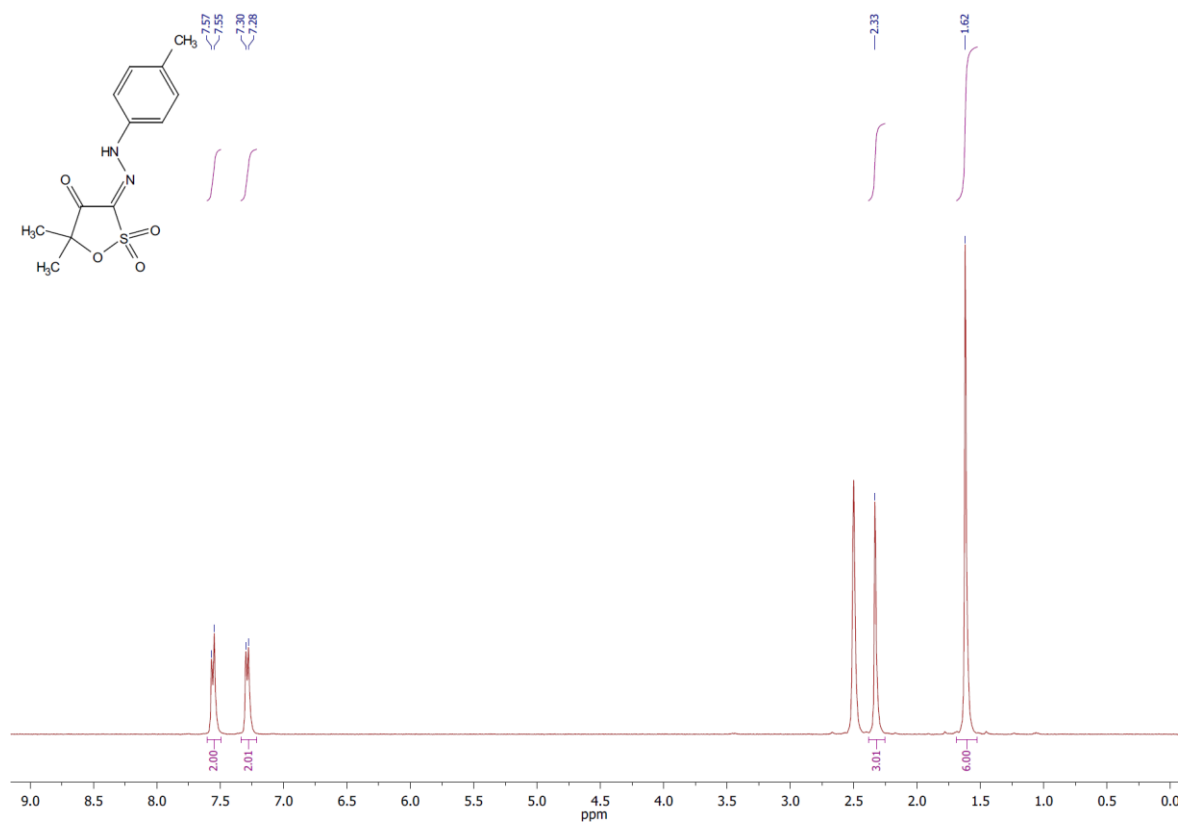


Рисунок Д.72 — ^1H ЯМР спектр сполуки **12a** (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$)

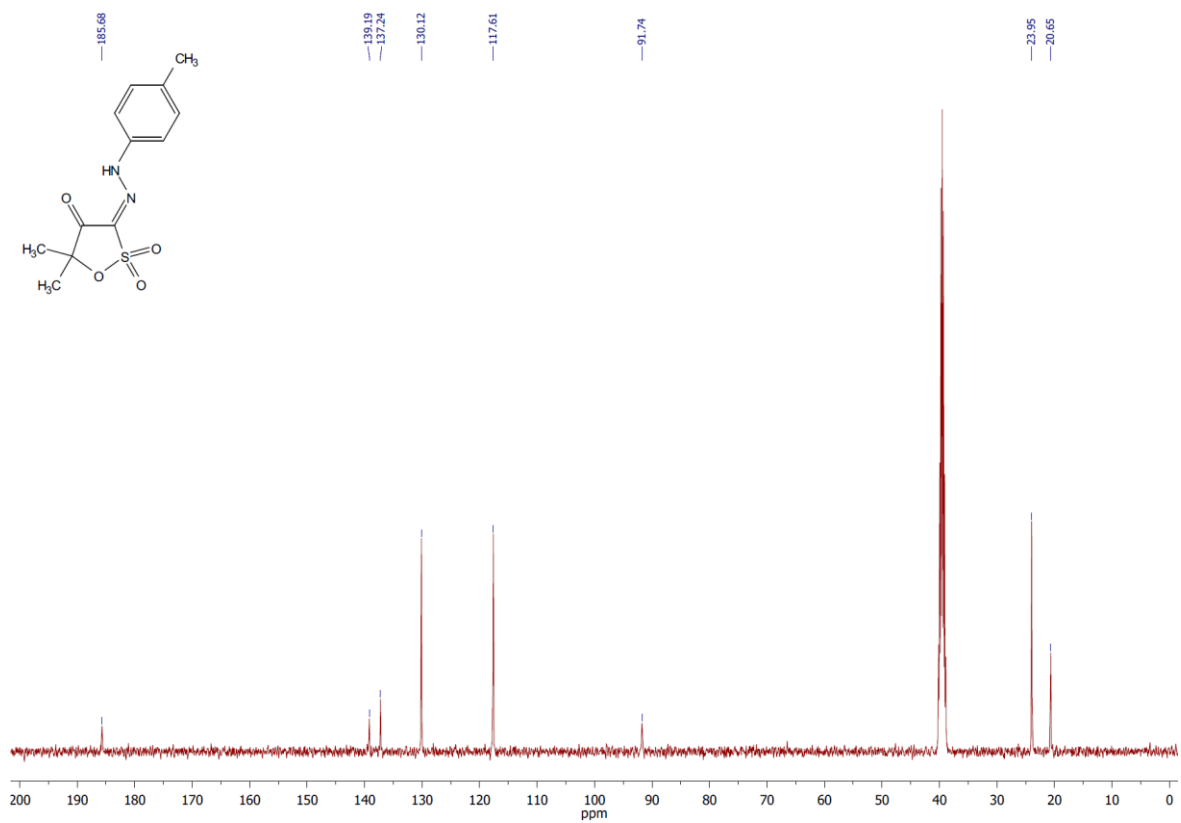


Рисунок Д.73 — $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР спектр сполуки **12a** (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$)

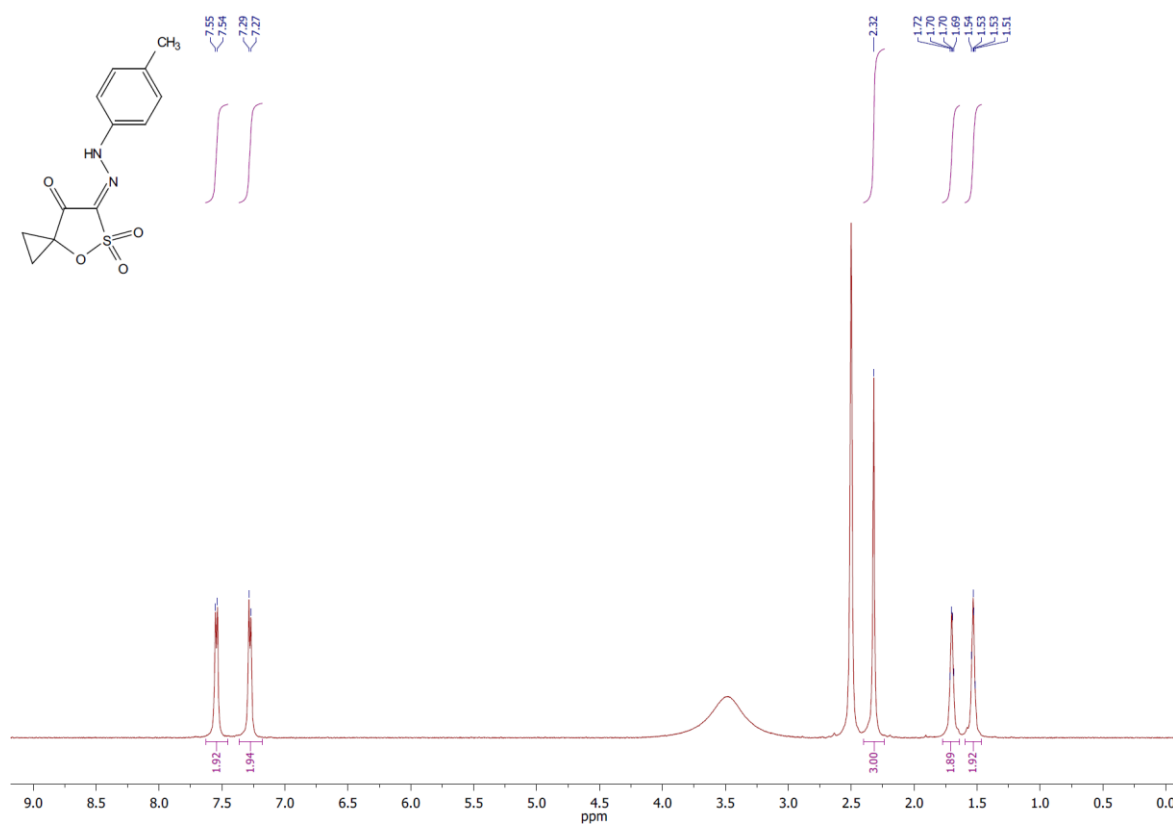


Рисунок Д.74 — ^1H ЯМР спектр сполуки **12b** (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$)

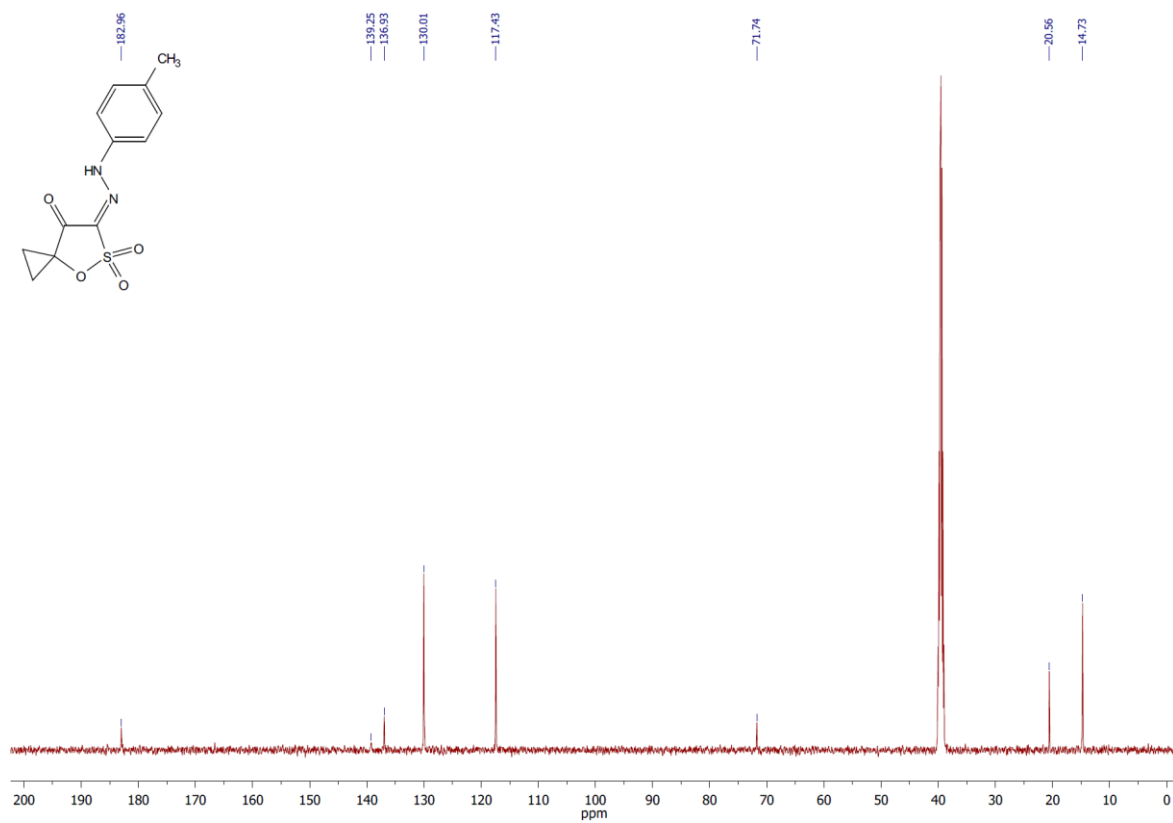


Рисунок Д.75 — $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР спектр сполуки **12b** (126 МГц, $\text{DMSO}-d_6$)

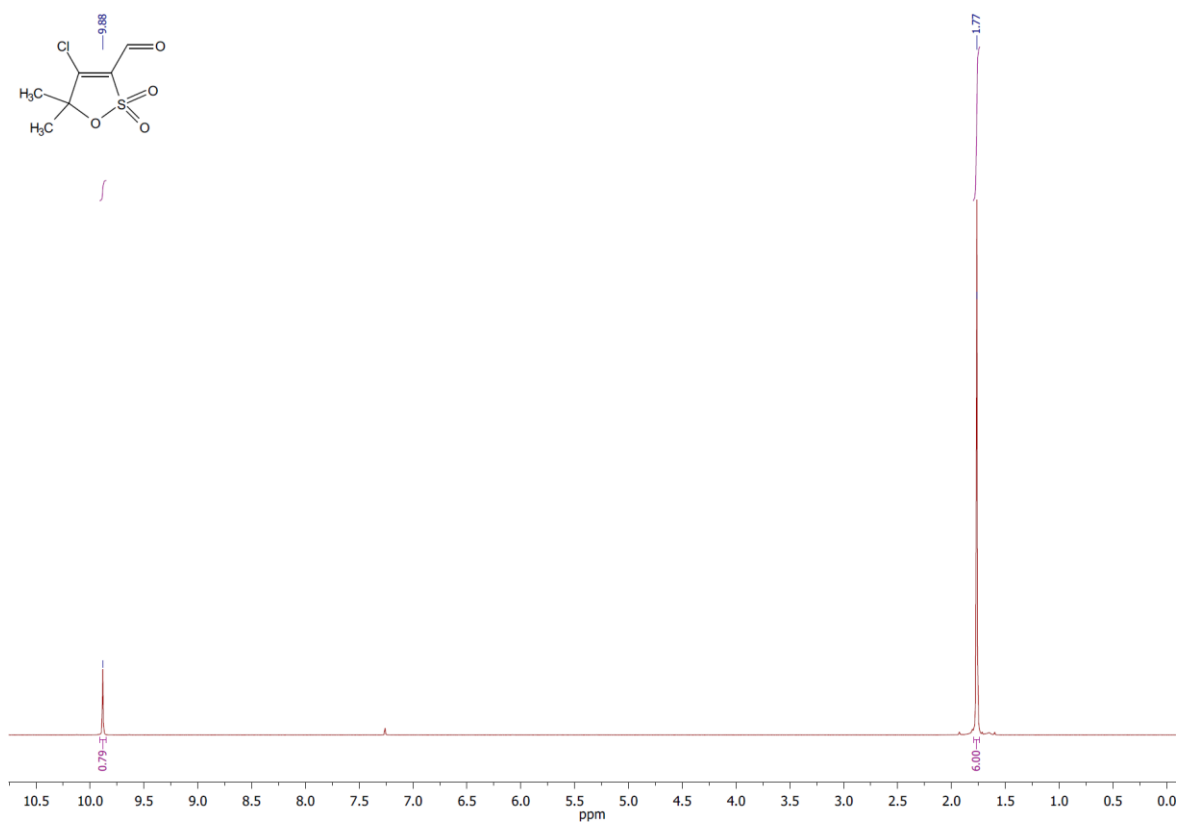


Рисунок Д.76 — ¹H ЯМР спектр сполуки **13a** (400 МГц, CDCl₃)

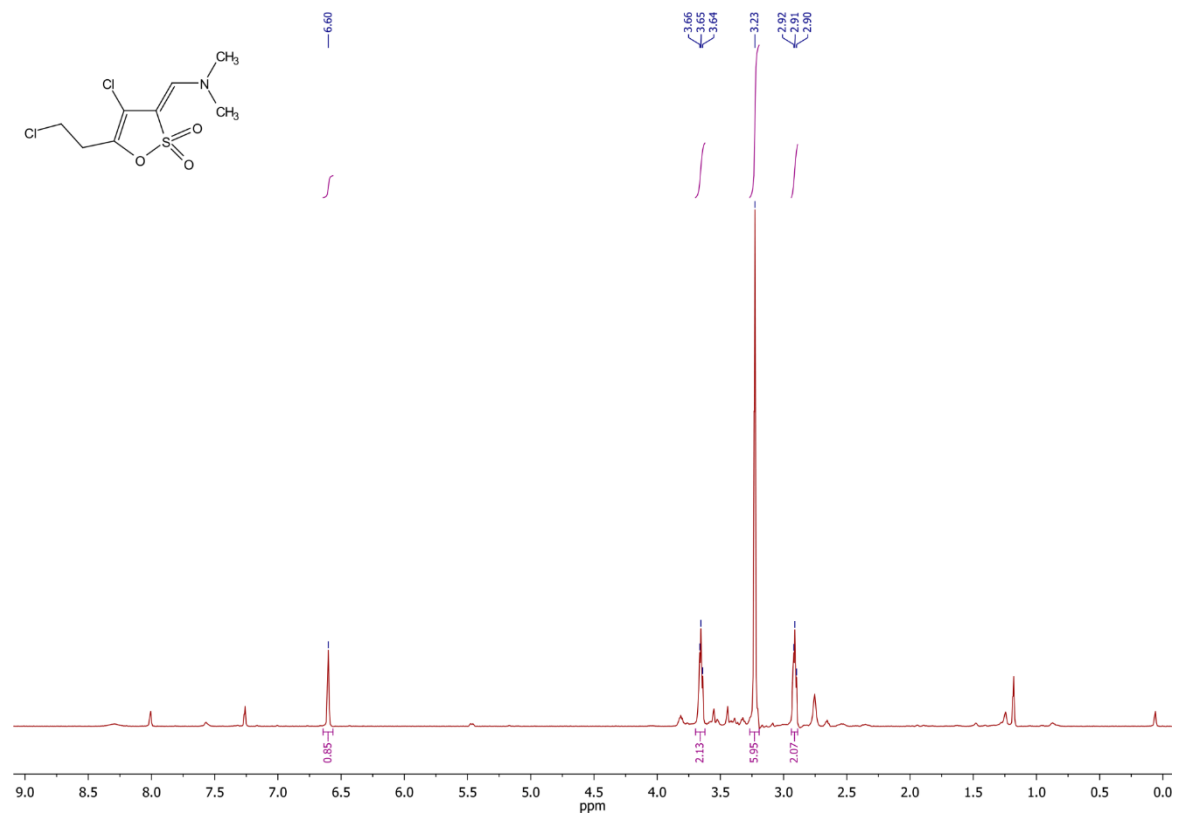
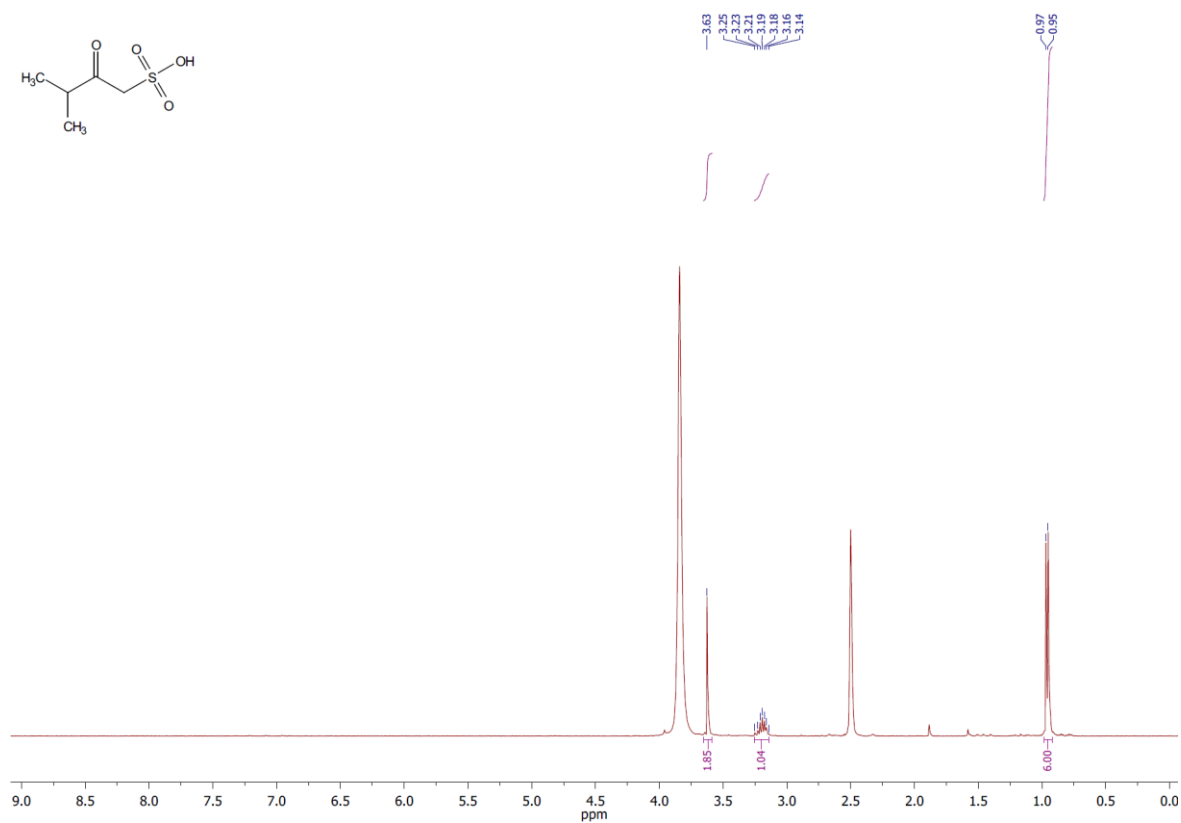
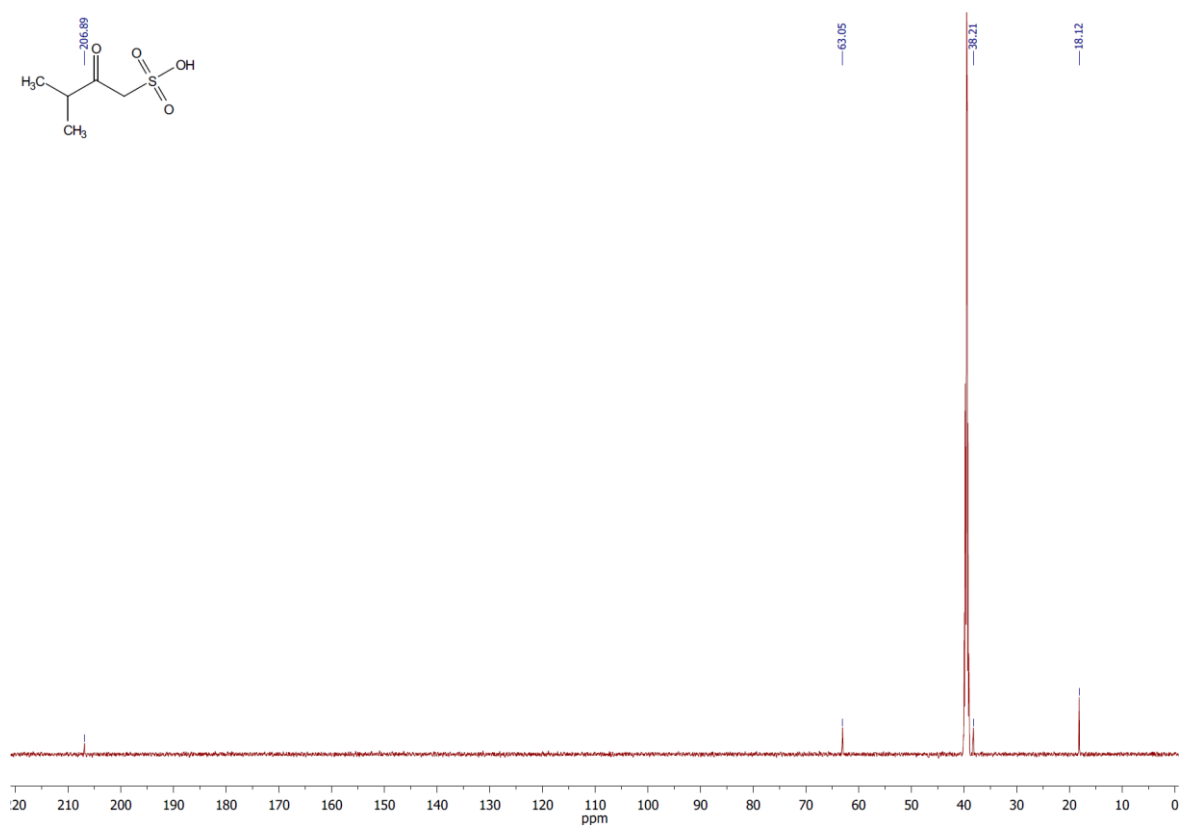


Рисунок Д.77 — ¹H ЯМР спектр неочищеної сполуки **14** (500 МГц, CDCl₃)

Рисунок Д.78 — ^1H ЯМР спектр сполуки **15a** (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$)Рисунок Д.79 — $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР спектр сполуки **15a** (126 МГц, $\text{DMSO}-d_6$)

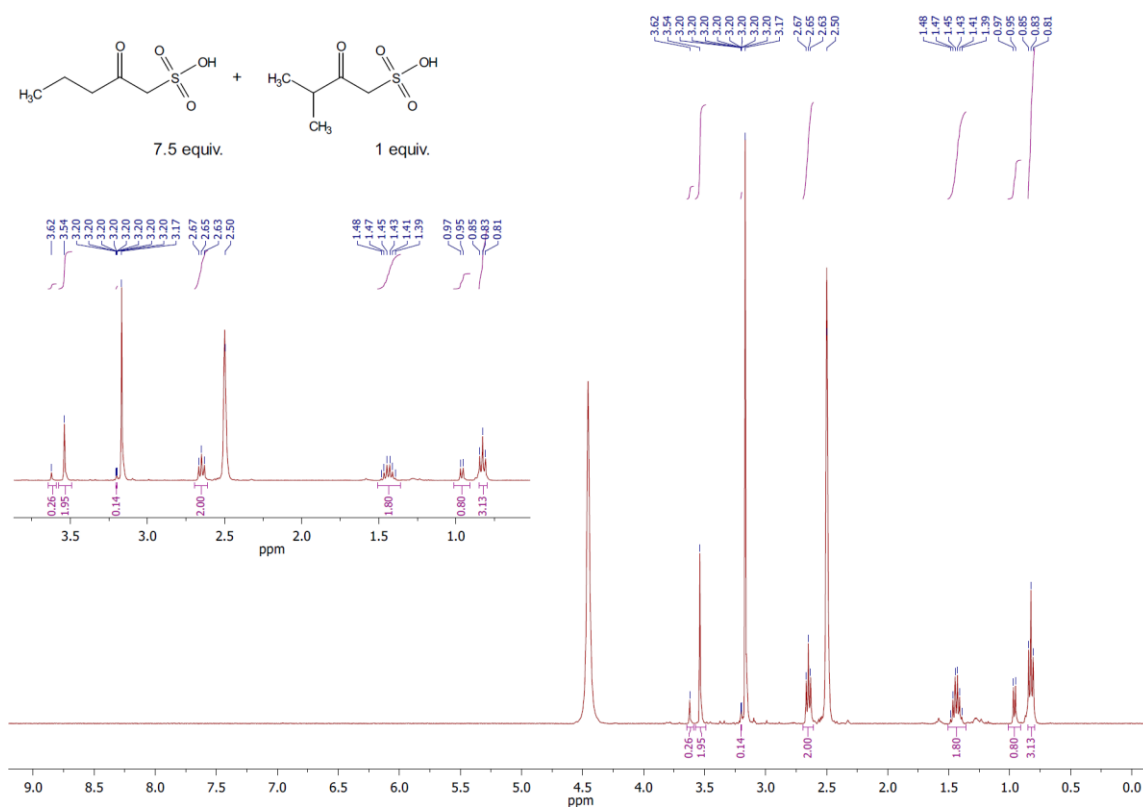


Рисунок Д.80 — ^1H ЯМР спектр суміші сполук **15a** та **15b** (1:7.5) (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$)

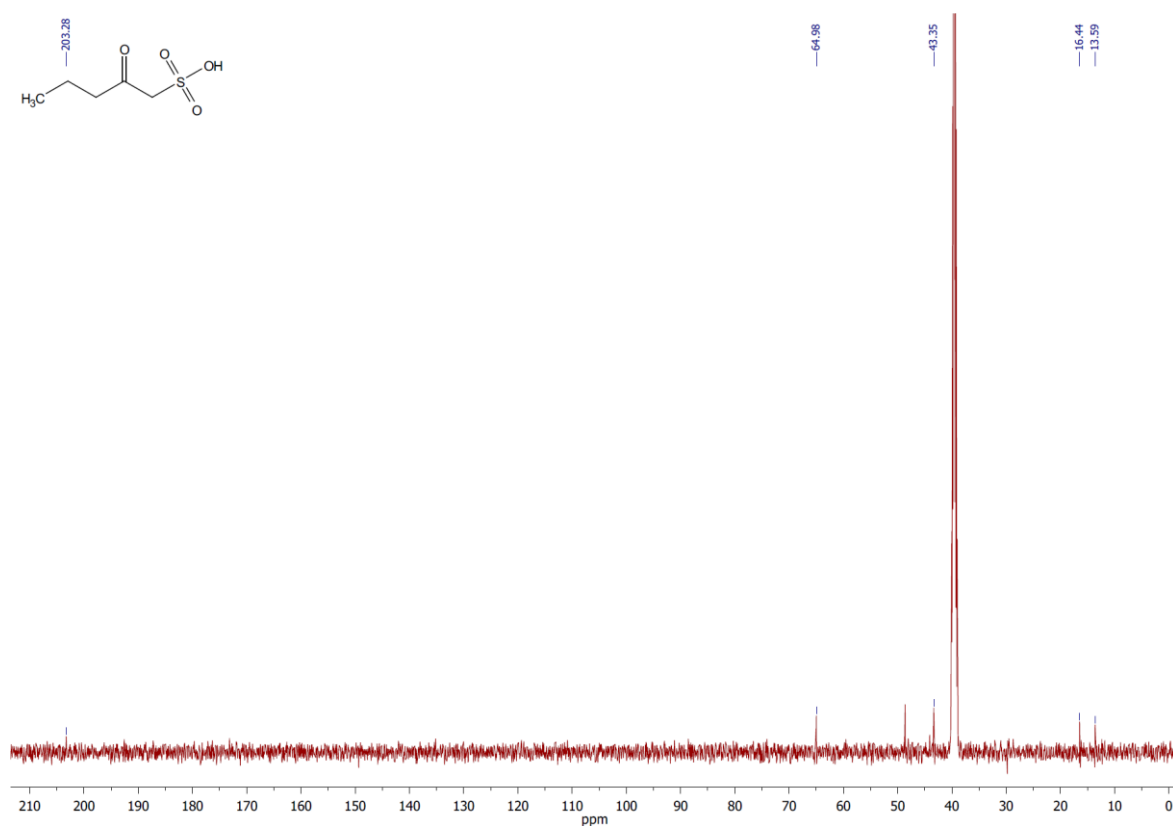


Рисунок Д.81 — $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР спектр сполуки **15b** (126 МГц, $\text{DMSO}-d_6$)

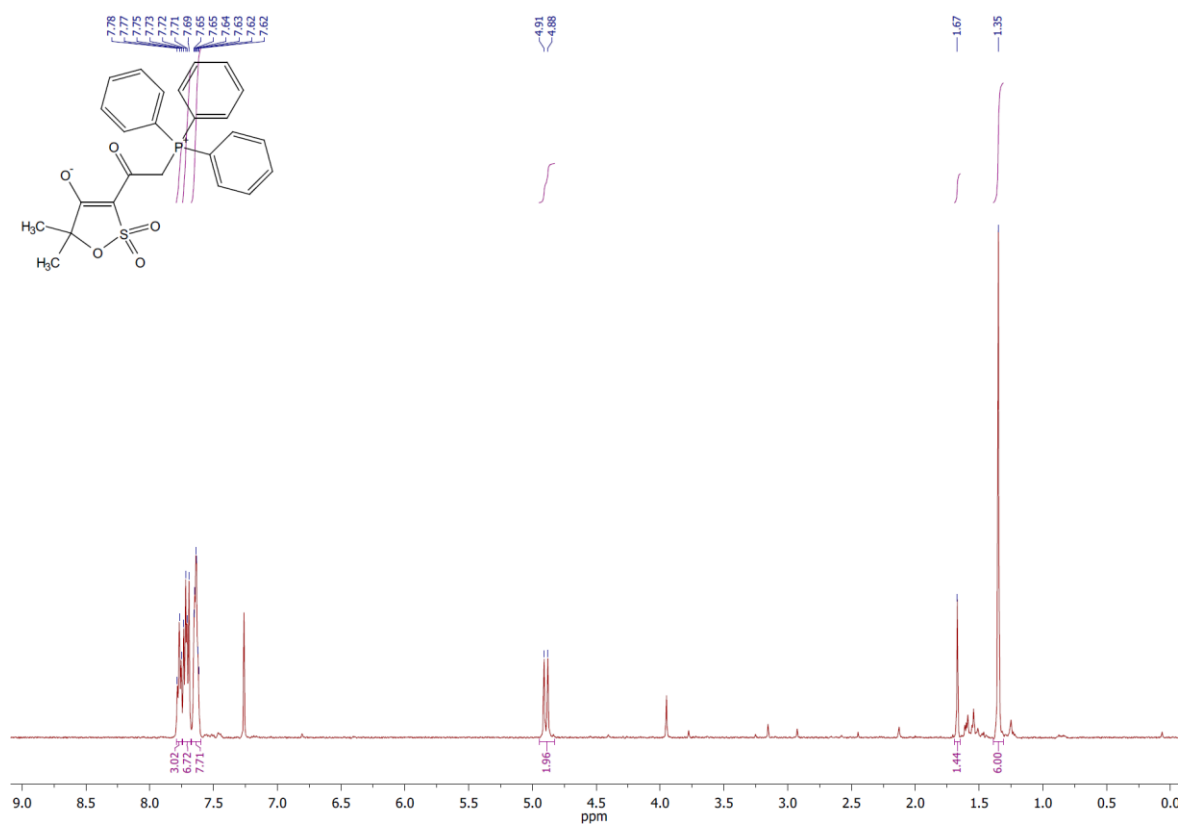


Рисунок Д.82 — ¹H ЯМР спектр сполуки **18•1/2PhMe** (500 МГц, CDCl₃)

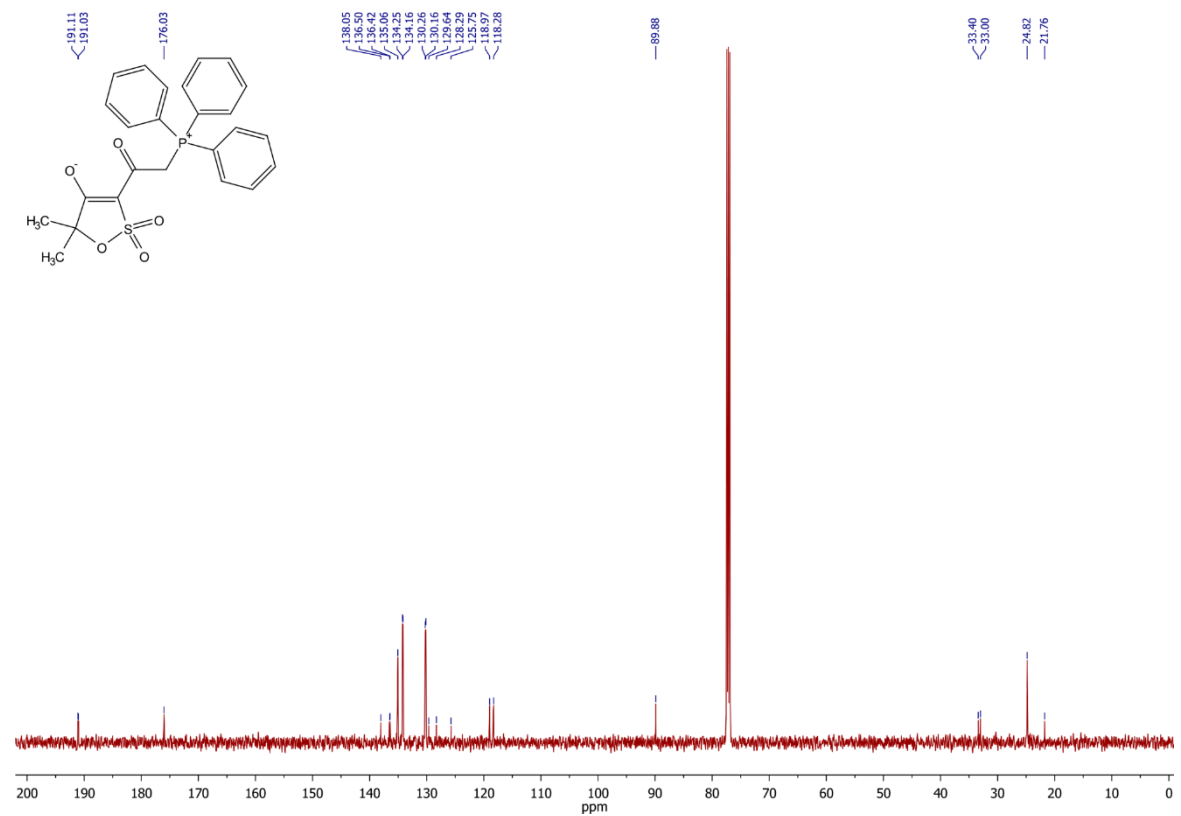


Рисунок Д.83 — ¹³C{¹H} ЯМР спектр сполуки **18•1/2PhMe** (126 МГц, CDCl₃)

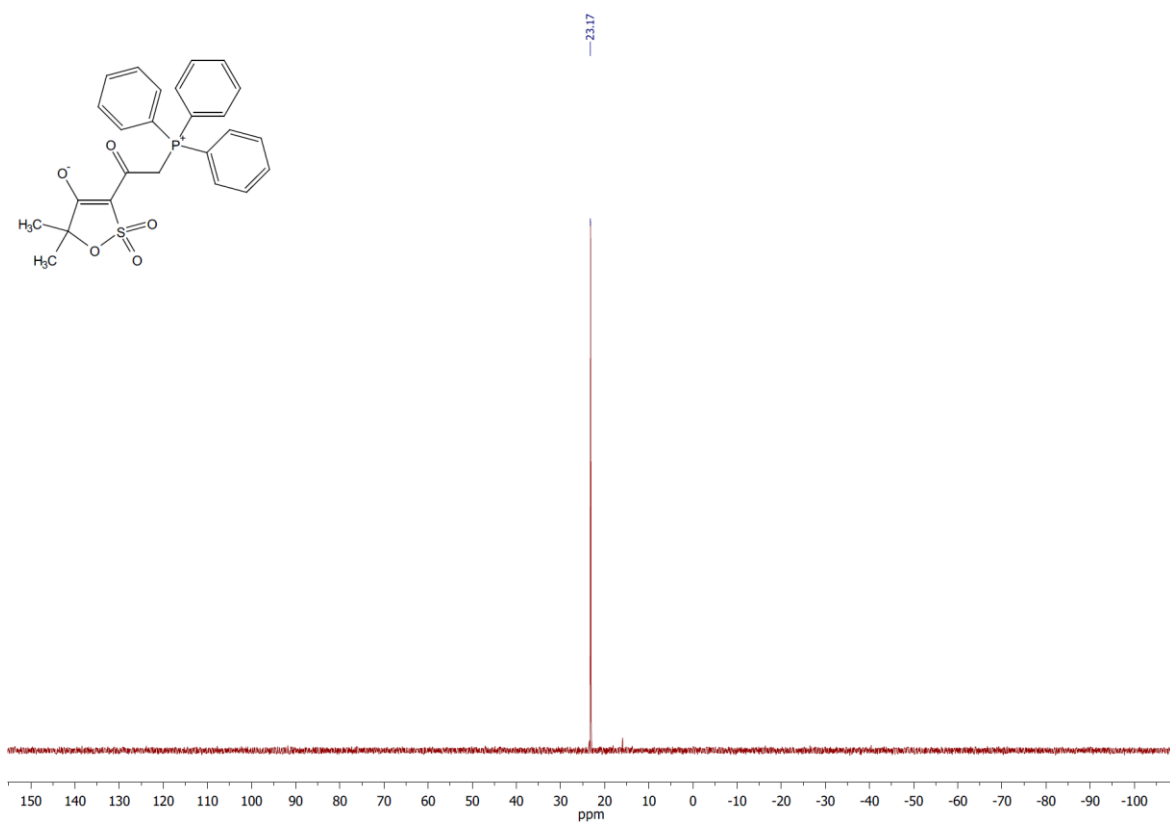


Рисунок Д.84 — $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ЯМР спектр сполуки **18•1/2PhMe** (162 МГц, CDCl_3)

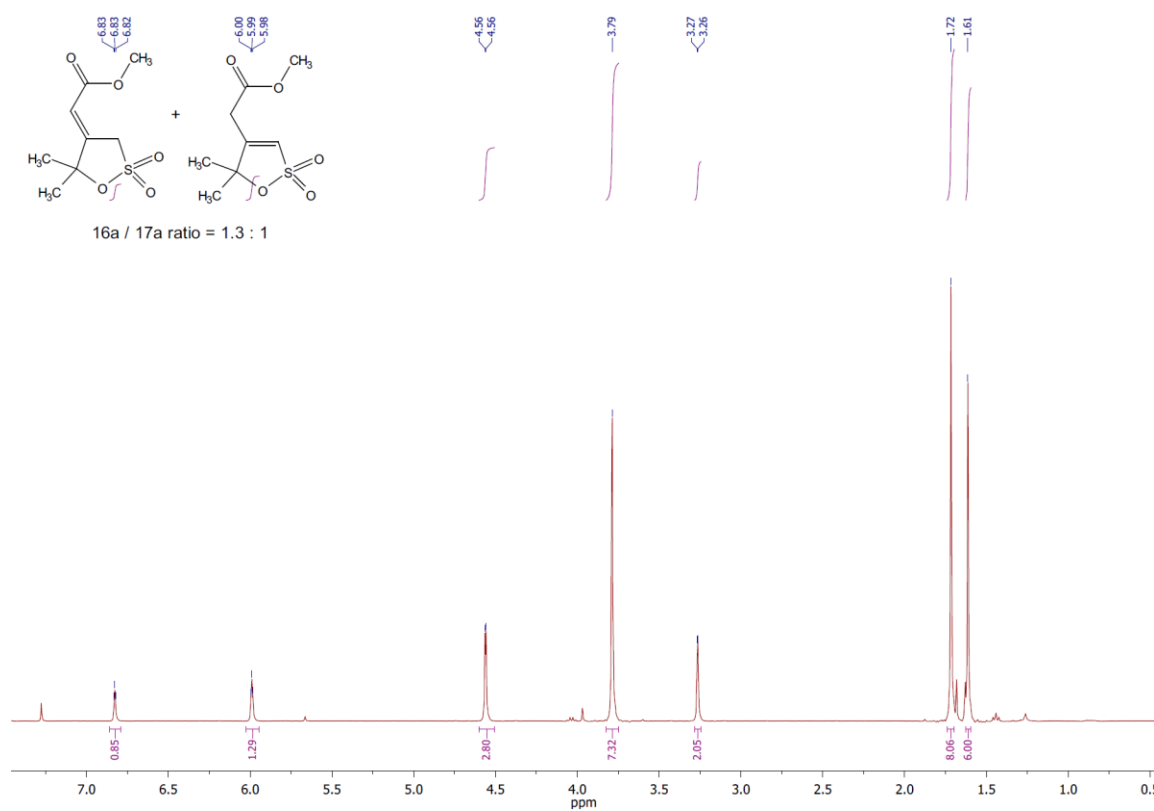


Рисунок Д.85 — ^1H ЯМР спектр суміші сполук **16a** та **17a** (1.3:1) (400 МГц, CDCl_3)

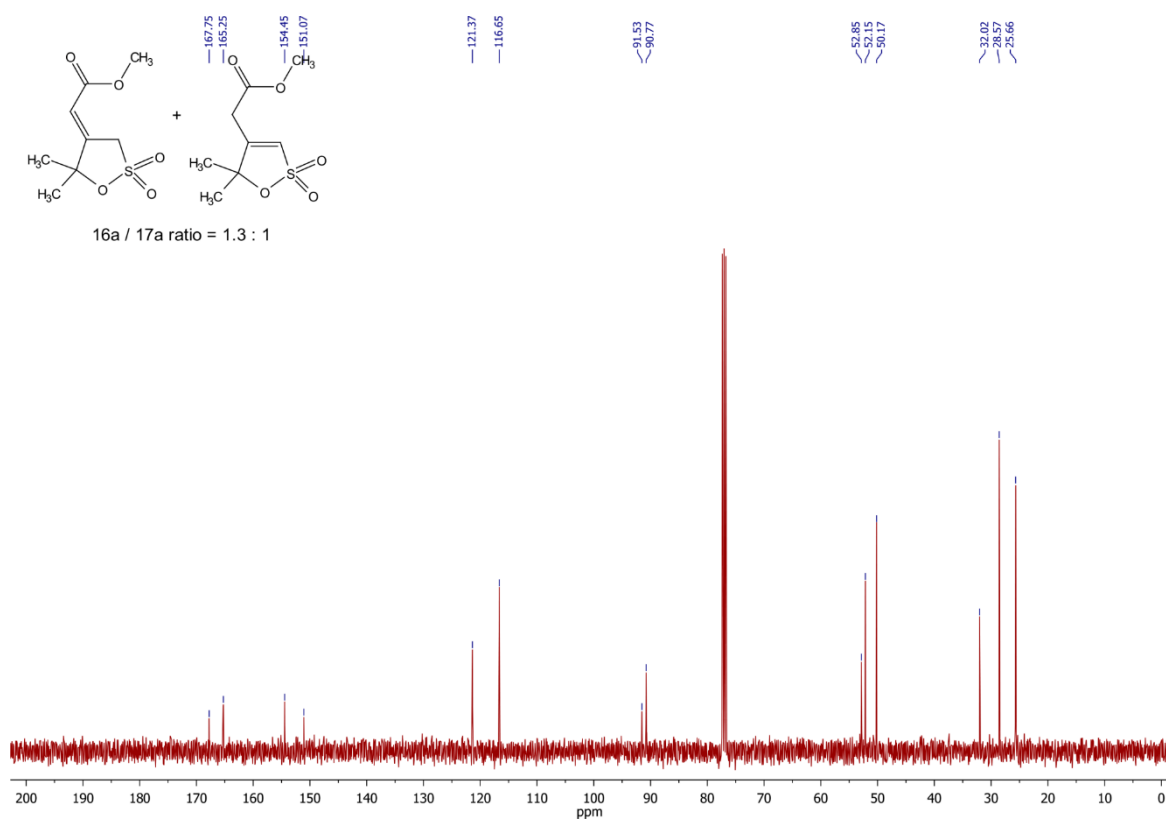


Рисунок Д.86 — $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР спектр сполуки **16a** та **17a** (1.3:1) (101 МГц, CDCl_3)

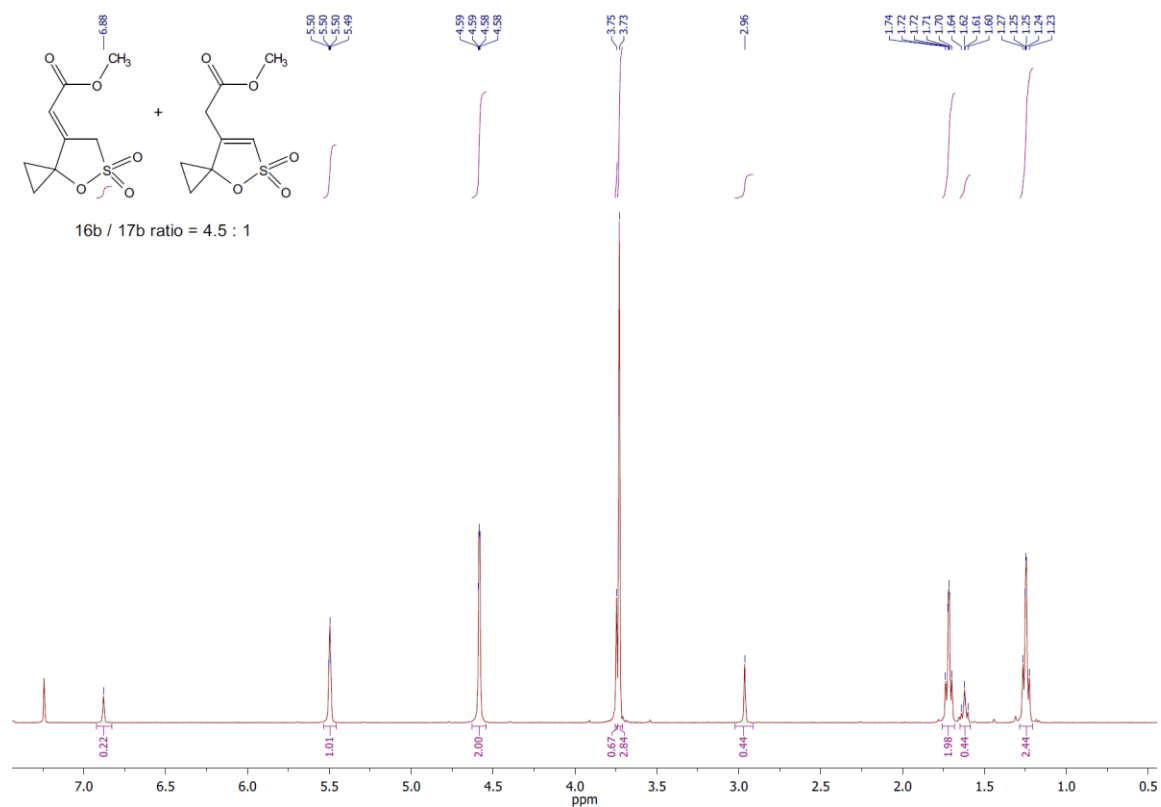


Рисунок Д.87 — ^1H ЯМР спектр суміші сполук **16b** та **17b** (4.5:1) (400 МГц, CDCl_3)

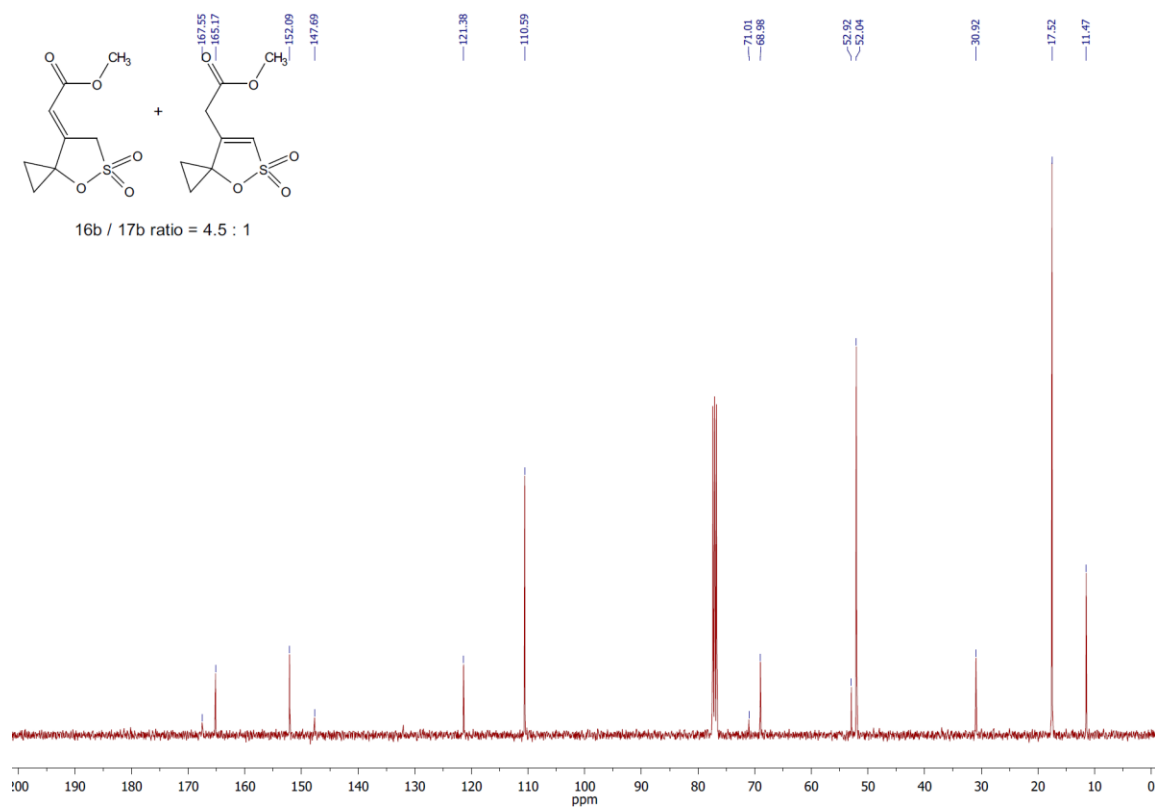


Рисунок Д.88 — $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР спектр сполуки **16b** та **17b** (4.5:1) (101 МГц, CDCl_3)

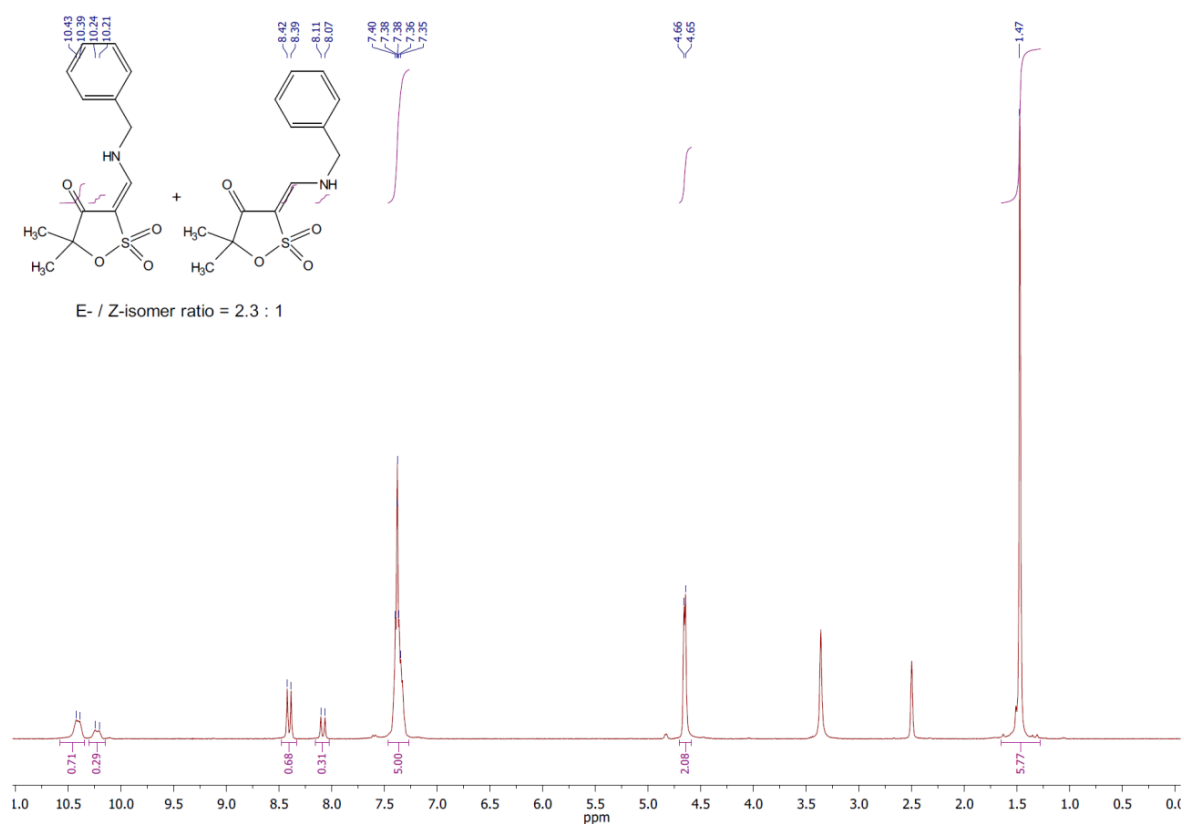


Рисунок Д.90 — ^1H ЯМР спектр сполуки **20a** (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$)

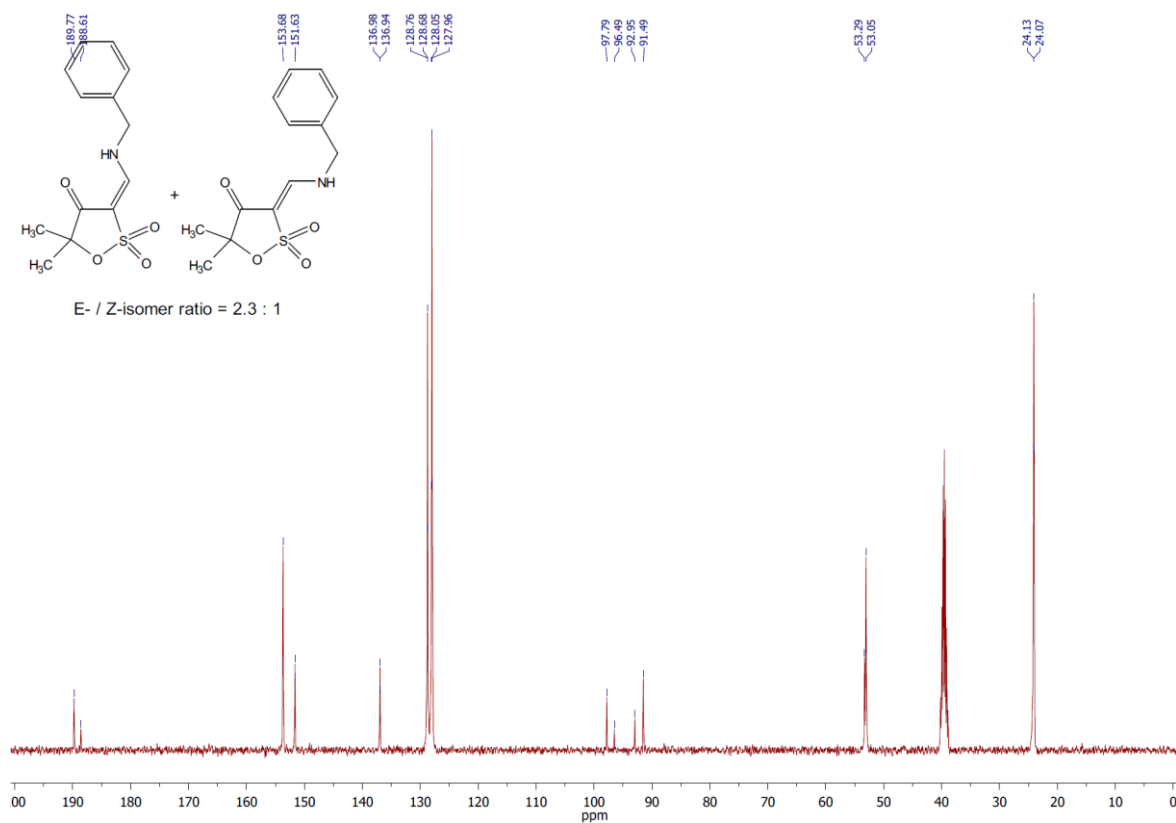


Рисунок Д.91 — $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР спектр сполуки **20a** (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$)

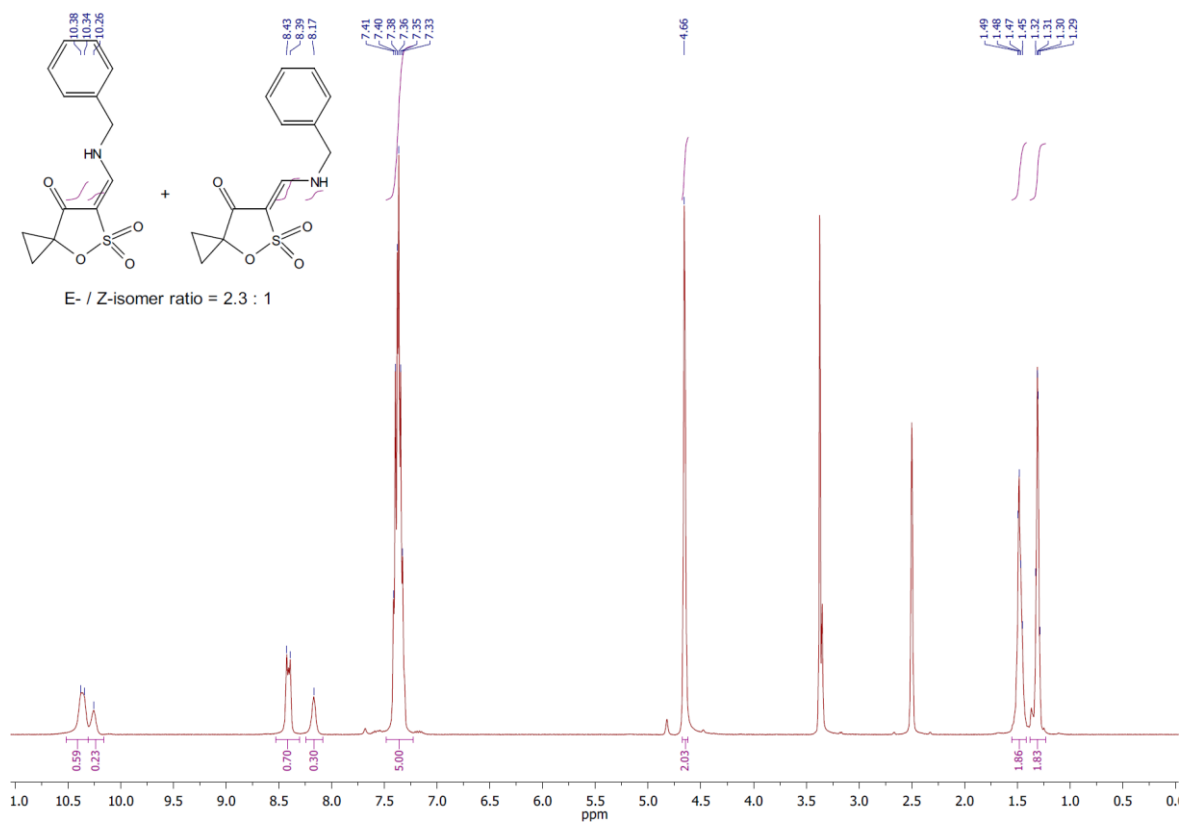


Рисунок Д.92 — ^1H ЯМР спектр сполуки **20b** (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$)

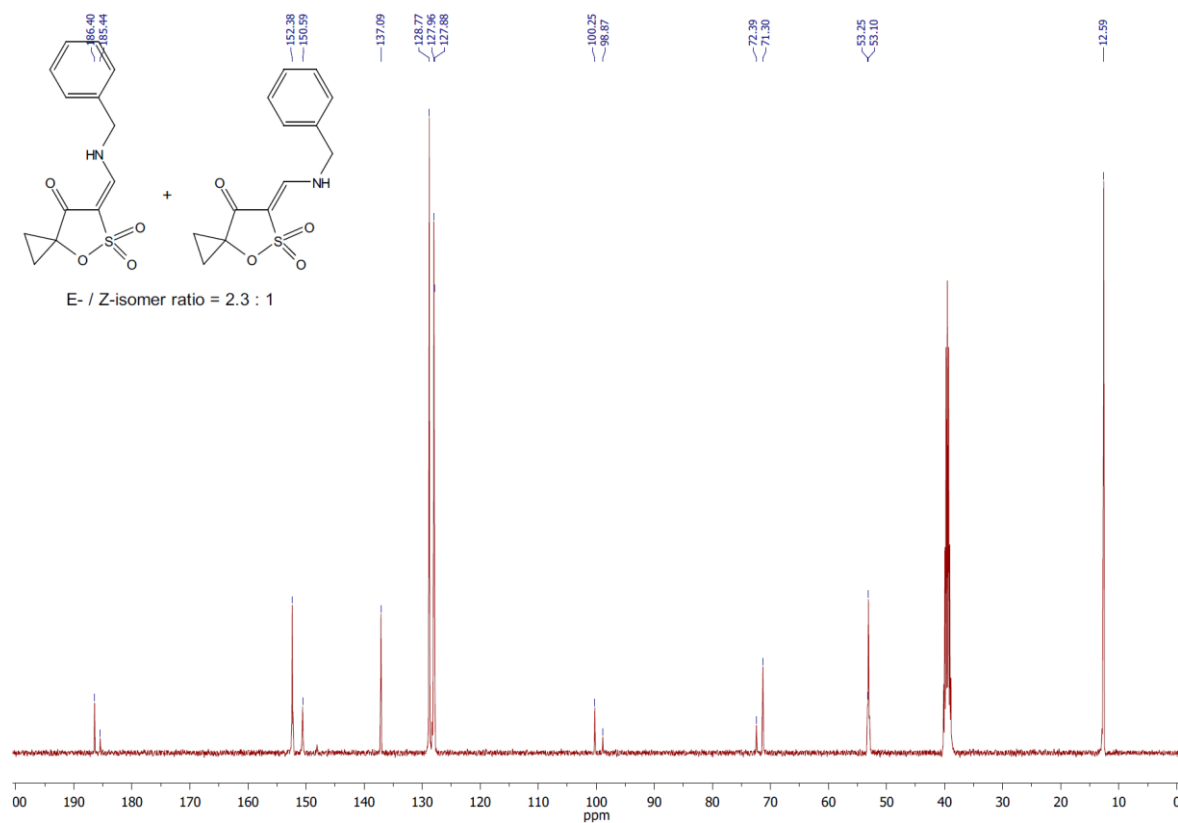


Рисунок Д.93 — $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР спектр сполуки **20b** (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$)

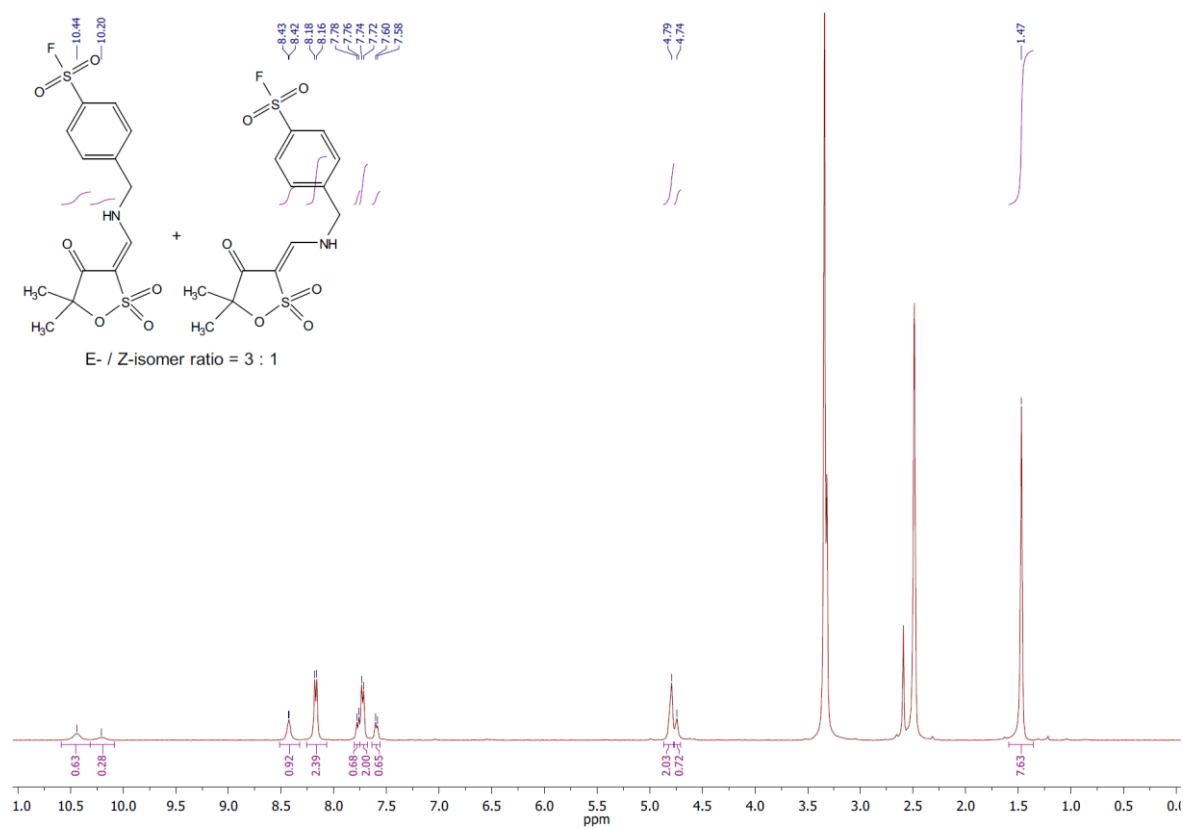


Рисунок Д.94 — ^1H ЯМР спектр сполуки **20c** (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$)

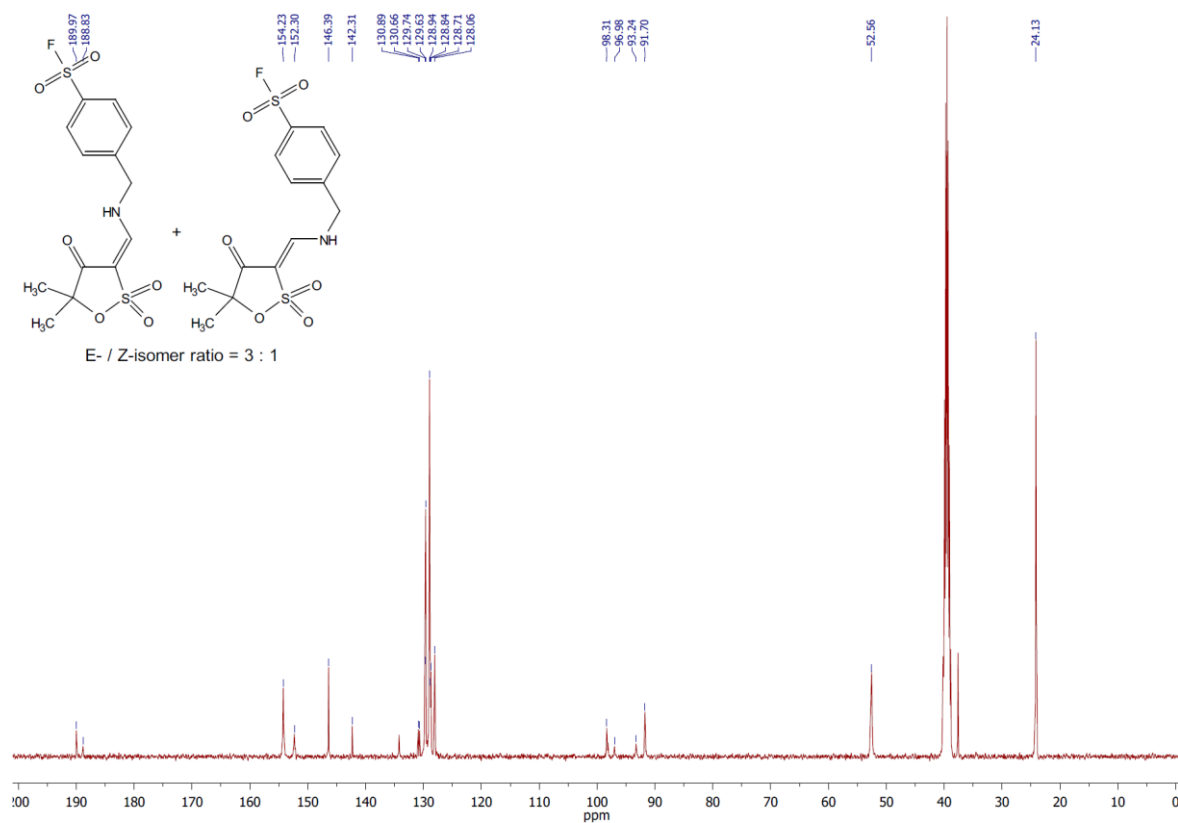


Рисунок Д.95 — $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР спектр сполуки **20c** (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$)

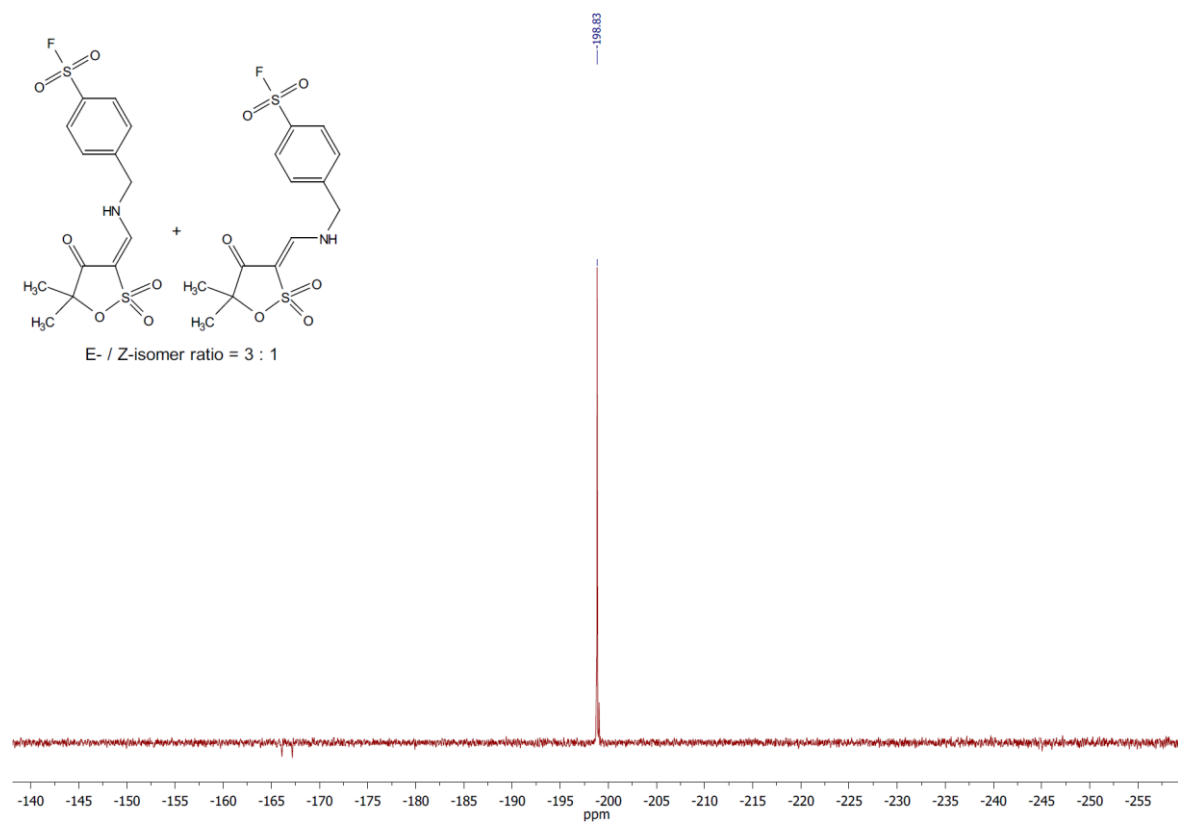


Рисунок Д.96 — $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР спектр сполуки **20c** (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$)

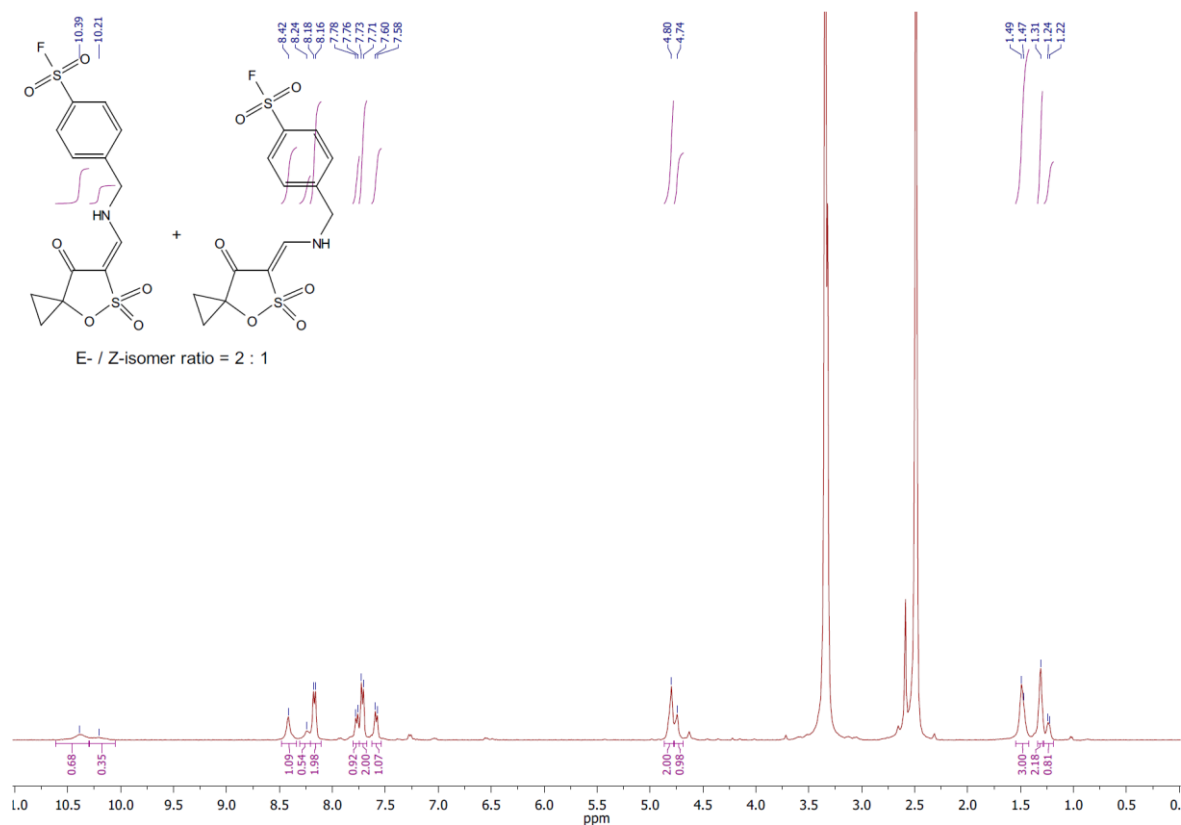


Рисунок Д.97 — ^1H ЯМР спектр сполуки **20d** (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$)

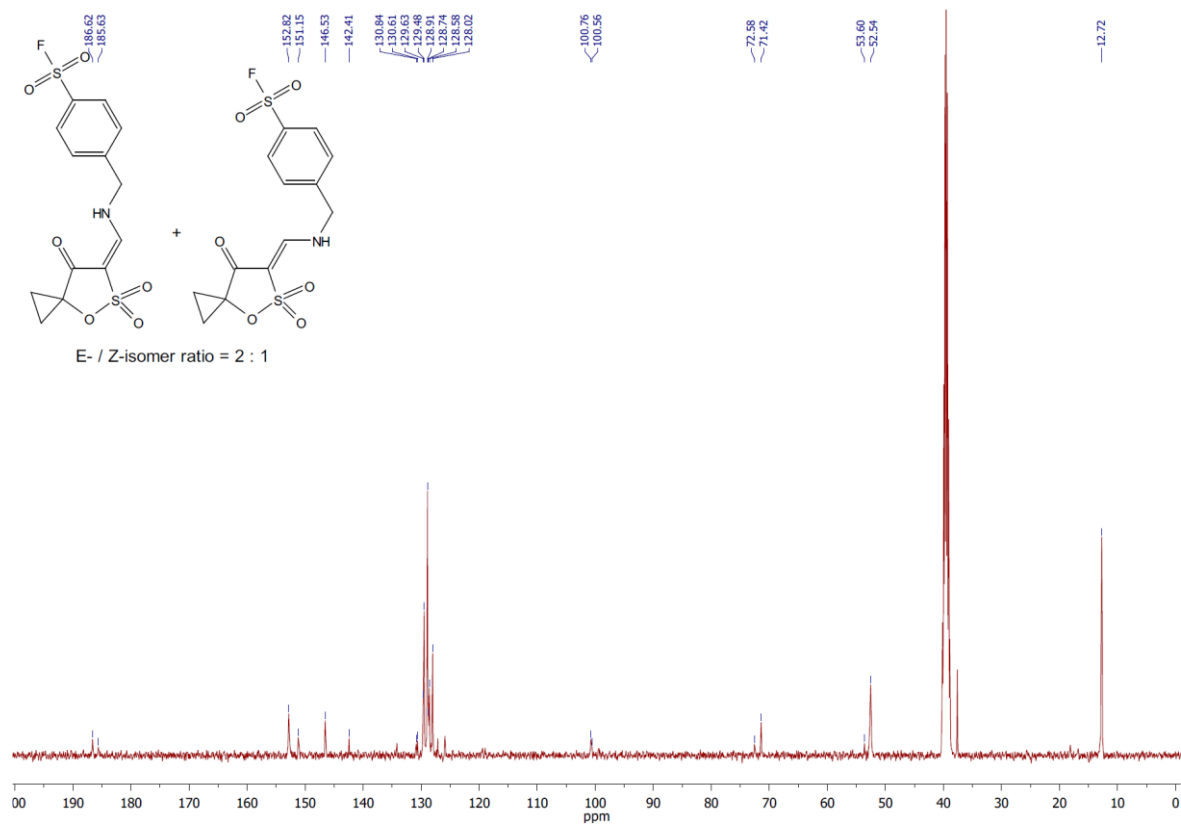


Рисунок Д.98 — ^{13}C { ^1H } ЯМР спектр сполуки **20d** (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$)

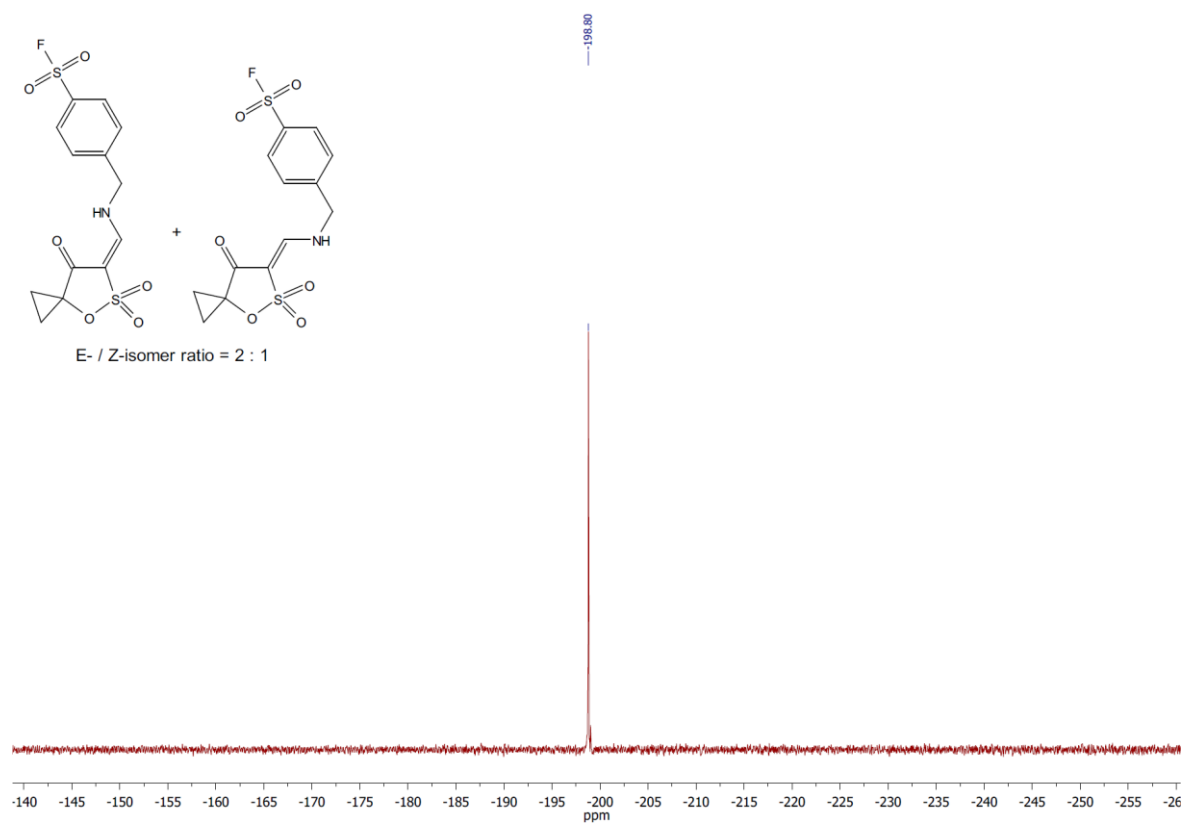
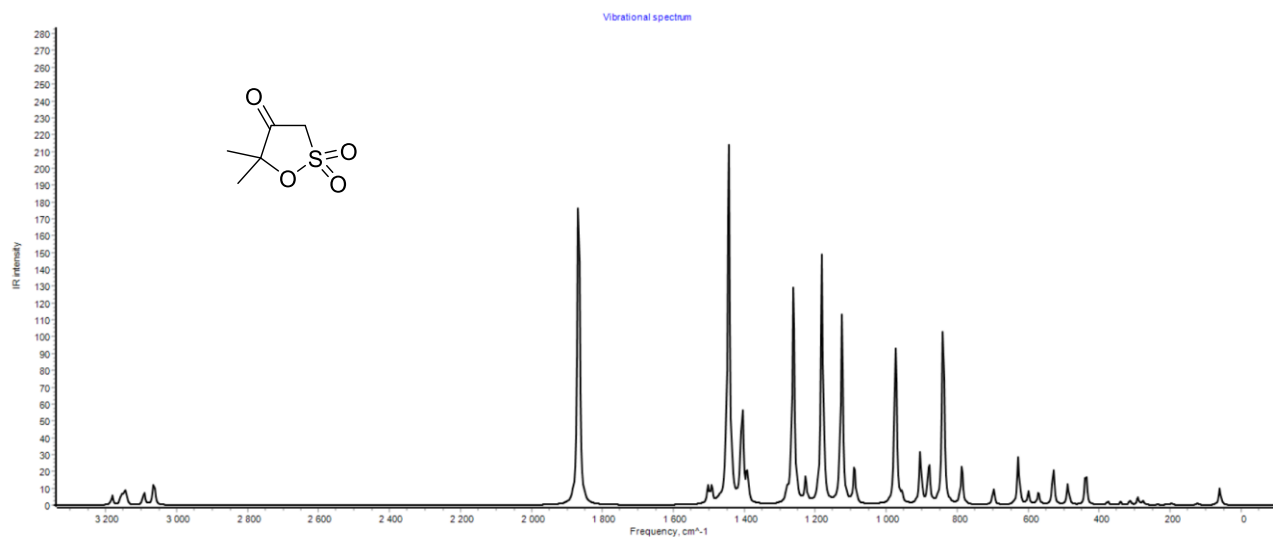
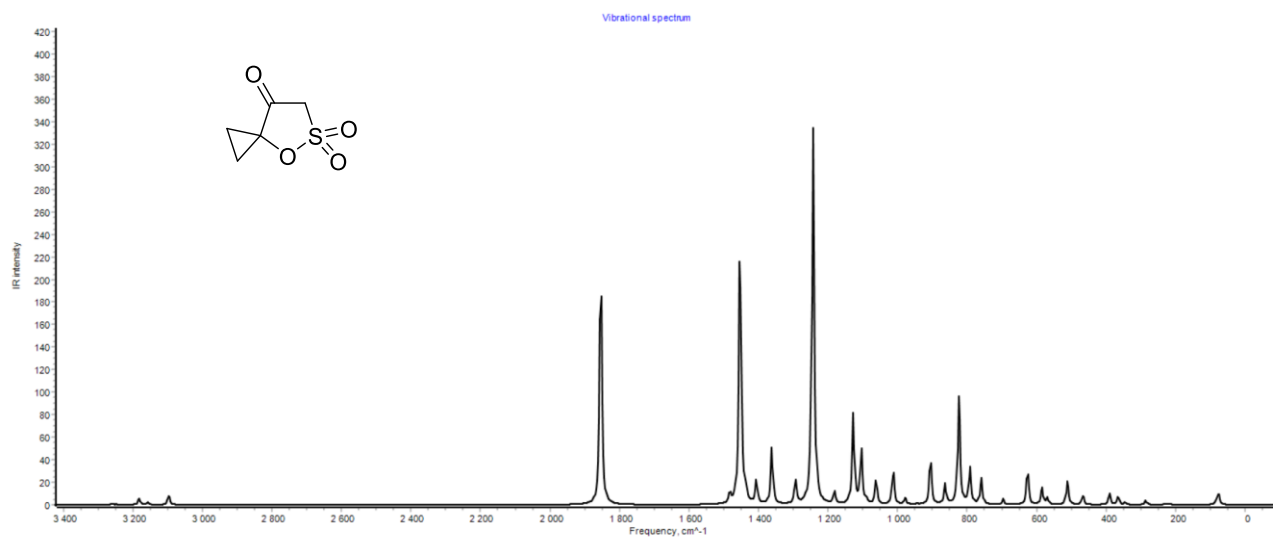
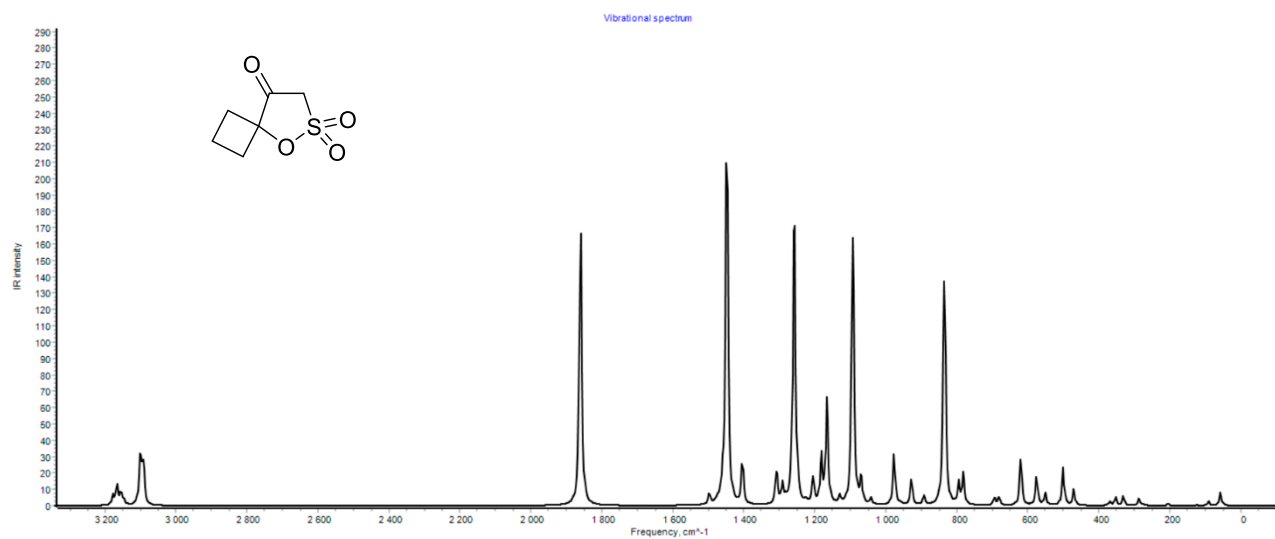
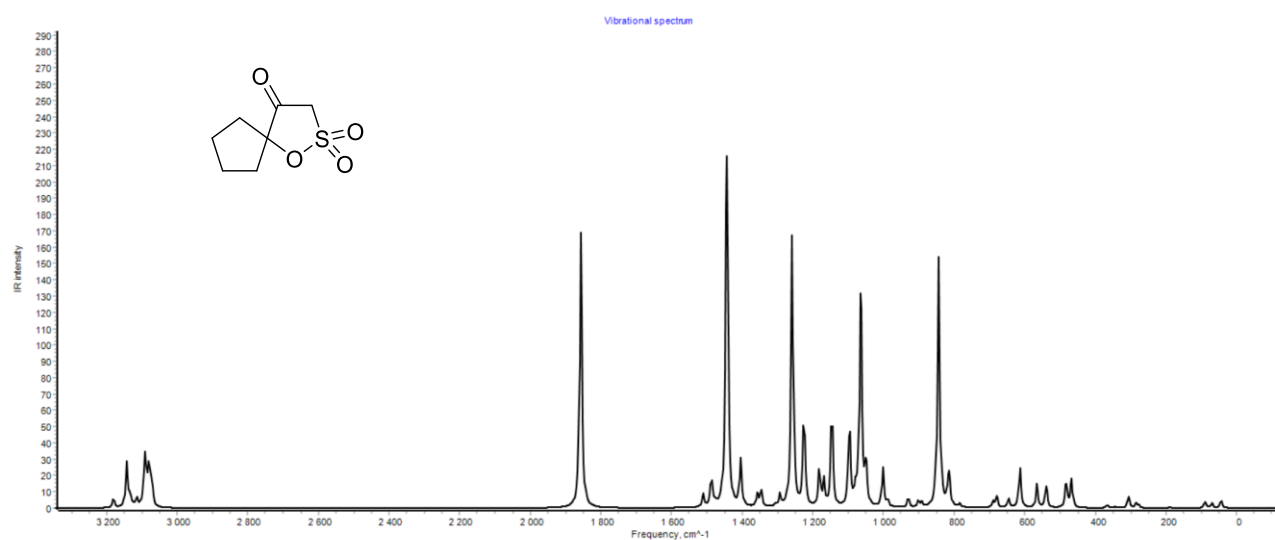
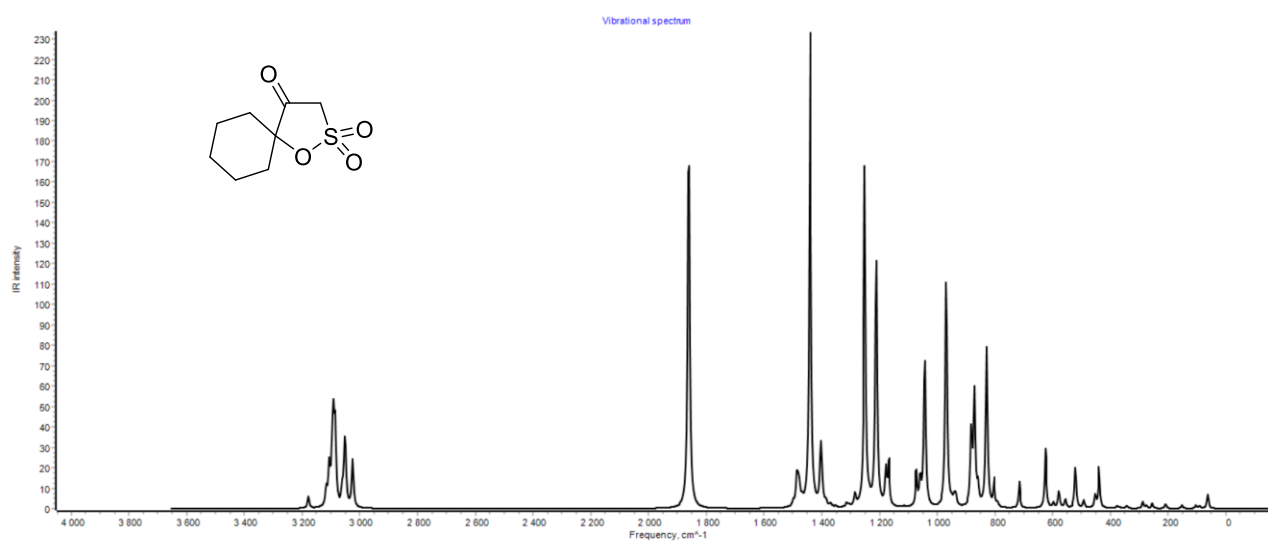
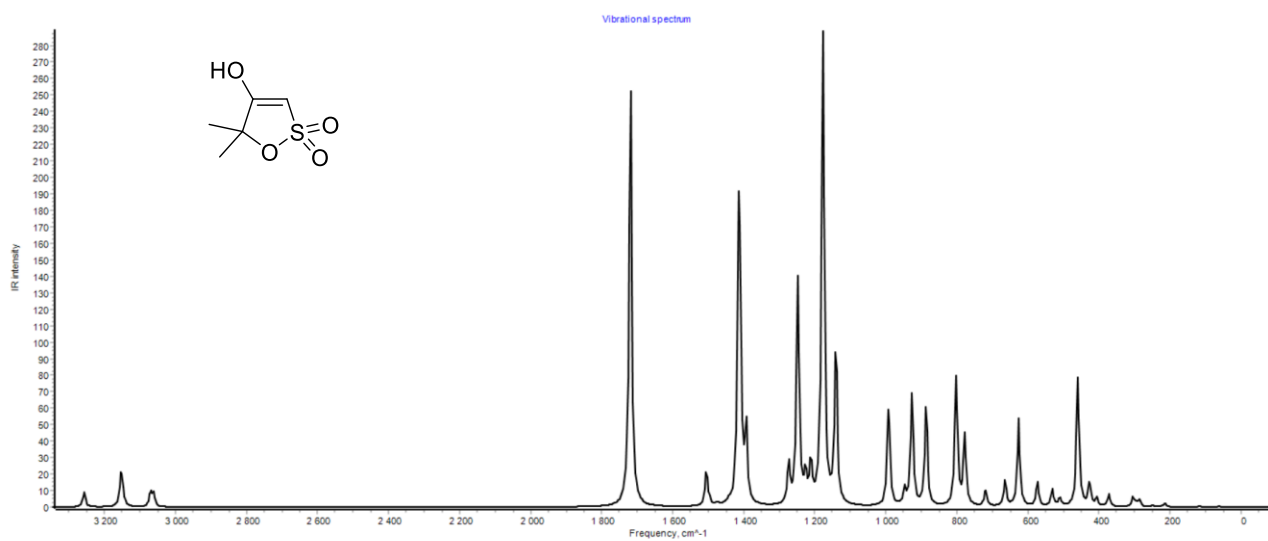


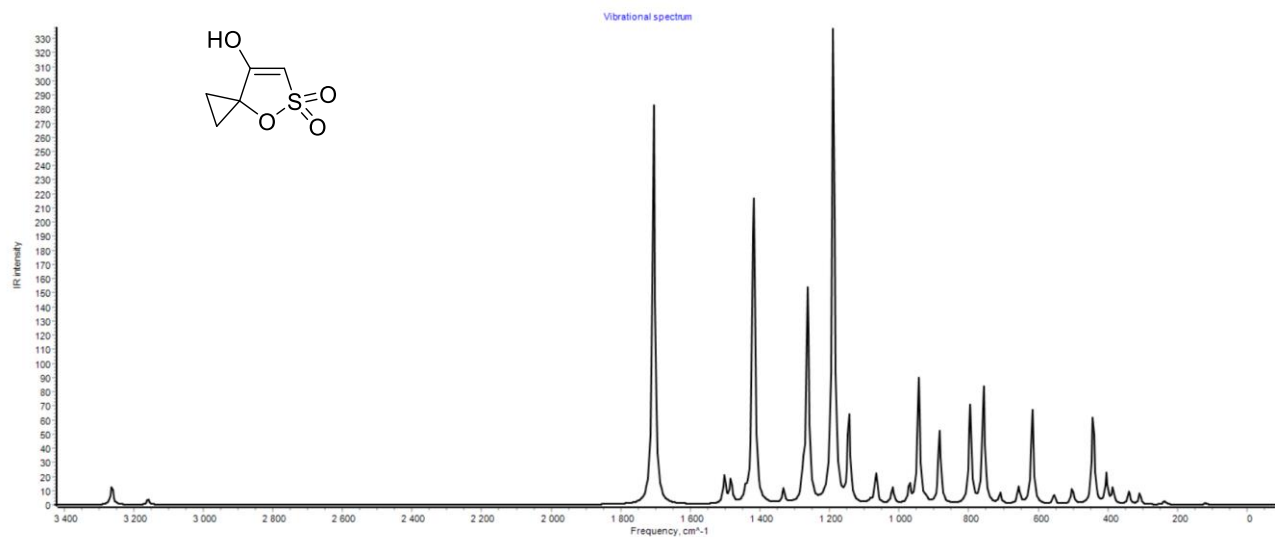
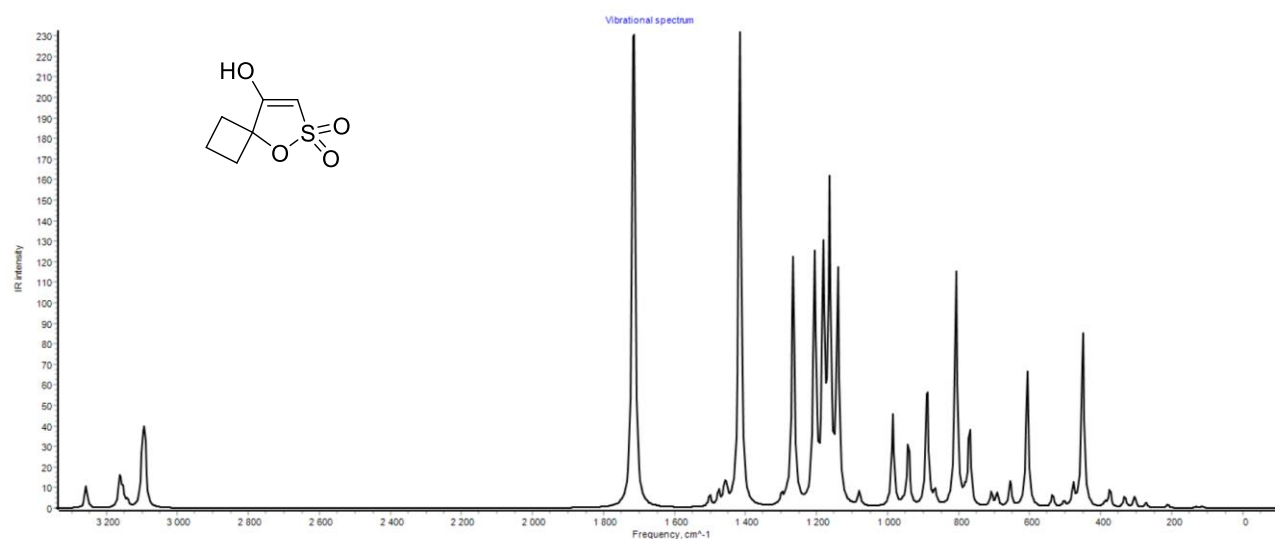
Рисунок Д.99 — $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР спектр сполуки **20d** (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$)

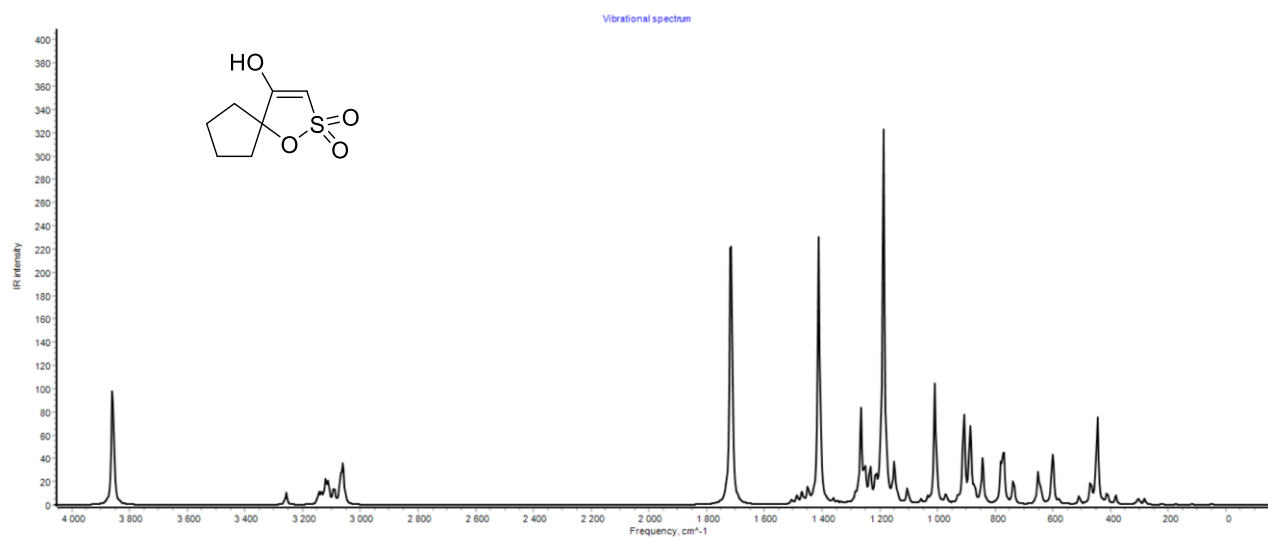
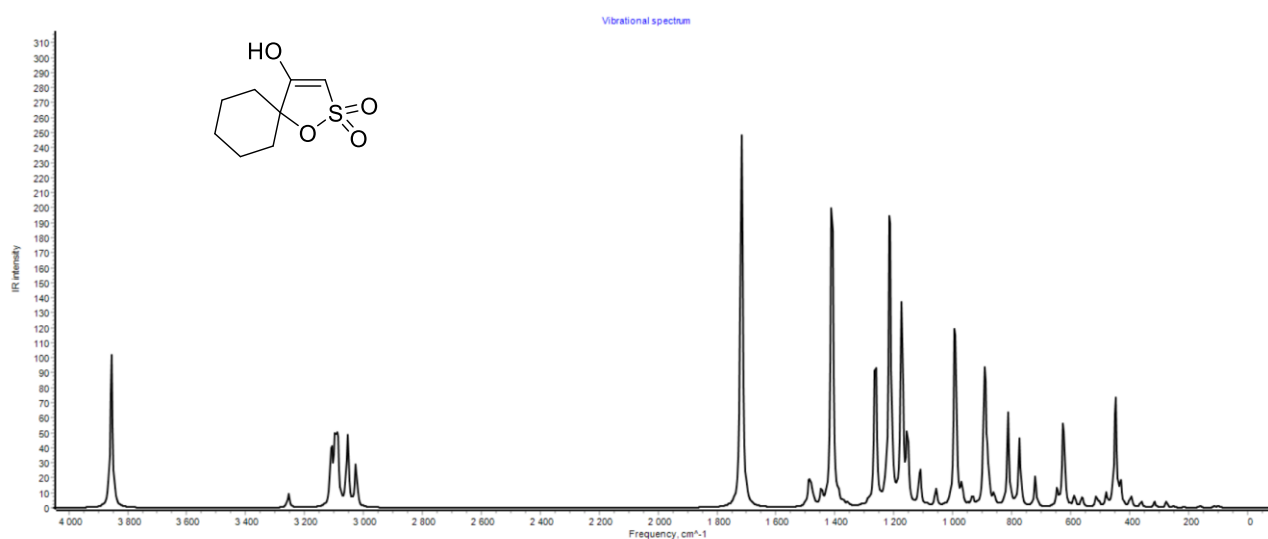
Розраховані ІЧ спектри на рівні теорії PBE0 QZVP

Рисунок Д.100 — ІЧ-спектр сполуки **1a**Рисунок Д.101 — ІЧ-спектр сполуки **1b**

Рисунок Д.102 — ІЧ-спектр сполуки **1c**Рисунок Д.103 — ІЧ-спектр сполуки **1d**

Рисунок Д.104 — ІЧ-спектр сполуки **1e**Рисунок Д.105 — ІЧ-спектр сполуки **7a**

Рисунок Д.106 — ІЧ-спектр сполуки **7b**Рисунок Д.107 — ІЧ-спектр сполуки **7c**

Рисунок Д.108 — ІЧ-спектр сполуки **7d**Рисунок Д.109 — ІЧ-спектр сполуки **7e**

ДОДАТОК Е Лабораторна методика розробки нових та дослідження існуючих потенційних хітів на основі кетосультонів у розробці лікарських препаратів

1. Вибрати вже існуючі сполуки, що проявляють певну біологічну активність, або входять до складу біологічно активних сполук як структурні фрагменти – білдинг-блоки та синтезувати біоізостерні сполуки як потенційні сполуки з покращеним фармацевтичним профілем, беручи до уваги вплив структури на властивості сполук.

1.1. Обираються біологічно активні сполуки або білдинг-блоки, що входять до їх складу як шаблонні.

1.2. Дослідження сполук на предмет наявності структурних елементів або функціональних груп, що можуть піддатися біоізостерній заміні, і при цьому покращити фармакологічний профіль сполук (наприклад, зміна ліпофільності, розчинності, стійкості до середовища, метаболічної стабільності тощо).

1.3. На основі літературних даних та з використанням спеціального програмного забезпечення проводиться біоізостерна заміна на найбільш теоретично обґрунтовану.

1.4. Синтез ряду сполук з замісниками різної природи та геометрії відносно основного каркасу, наявність замісника з певною напруженістю (у т.ч. циклічні) на пряму впливає на подальші дослідження.

2. Дослідити квантово-хімічними та фізико-хімічними методами (а саме спектроскопію ЯМР та ІЧ) енергетичний профіль таутомерних форм синтезованих сполук.

2.1. Першим кроком є зняття спектрів ^1H , ^{13}C ЯМР в розчинниках різної полярності, які впливають на процес таутомеризації досліджуваних сполук (зокрема, дейтерохлороформ та $\text{DMSO-}d_6$). Отримані результати інтерпретують та експериментально визначають відсотковий зміст кожної таутомерної форми в досліджуваному розчині.

2.2. Проводиться вирощування кристалів речовин для проведення рентгеноструктурного дослідження для більш точного розуміння структури речовини та використання даної інформації в подальших дослідженнях.

2.3. Отримані результати РСД порівнюються із результатами проведених ТФГ розрахунків, для підбору найбільш точного функціоналу та базису, що в подальшому використовуватиметься в комп'ютерному моделюванні таутомеризації досліджуваних сполук. Провести додаткові квантово-хімічні розрахунки енергетичного профілю сполук, що досліджуються.

2.4. Провести порівняльний аналіз розрахованих та експериментальних фізико-хімічних характеристик (хімічних зсувів у спектрах ЯМР та частот коливань у ІЧ-спектрах) для підтвердження адекватності обраної теоретичної моделі.

3. Вибрати для поглибленого дослідження дві модельні сполуки з контрастними (полярними) значеннями термодинамічної стабільності, зумовленої впливом геометрії та напруженості суміжного до основного каркасу циклу.

4. Провести біологічні дослідження на клітинах (аналогічних вибраним рецепторам) з метою дослідження біологічної активності сполук *in vitro*.

5. Паралельно провести віртуальний скринінг двох таутомерних форм кожної сполуки з синтезованого ряду відповідно до рецепторного складу досліджуваних білкових та/або тканинних структур.

6. Обрати сполуки з найменшою енергією зв'язування як підтвердження потенціалу подальшого дослідження біологічно активних сполук.

7. Якщо значення *in silico* та *in vitro* досліджень корелюють між собою та мають близькі значення, то даний метод можна вважати успішно застосованим для відповідних сполук, і це є безпосереднім підтвердженням ефективності розробленої нами стратегії.

ДОДАТОК Ж Принципова технологічна схема отримання сульфонів 1а,с напівпромислового масштабу

