

А. В. Наконечна¹, Р. Я. Мусянович¹, О. М. Гриб¹,
О. Р. Брида¹, С. П. Бондаренко², В. І. Лубенець¹

¹Національний університет "Львівська політехніка",
кафедра технології біологічно активних сполук,
фармації та біотехнології,

²Національний університет харчових технологій,
кафедра хімічної технології та фізичної і колоїдної хімії

СИНТЕЗ S-ХРОМЕНОВИХ ЕСТЕРІВ АРОМАТИЧНИХ ТІОСУЛЬФОКИСЛОТ ТА КОМП'ЮТЕРНИЙ ВІРТУАЛЬНИЙ СКРИНІНГ ЇХ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ

© Наконечна А. В., Мусянович Р. Я., Гриб О. М., Брида О. Р., Бондаренко С. П., Лубенець В. І., 2017

Синтезовано нові тіосульфоестери – S-(2-((2-оксо-3-феніл-2H-хромен-7-іл) окси) етилові)-, S-(2-((4-оксо-3-феніл-4H-хромен-7-іл) окси) етилові)-, S-((6-гідрокси-7-метил-2-оксо-2H-хромен-4-іл) метилові)- та S-((6-гідрокси-2-оксо-2H-хромен-4-іл) метилові) естери 4-заміщених бензентіосульфокислот алкілуванням калій або натрій 4-ацетиламіно-, 4-аміно-, 4-метилбензентіосульфонатів з галогеналкіловими похідними хроменових сполук. Проведено прогнозований скринінг біологічної активності синтезованих сполук з використанням програми PASS та вибрано пріоритетні напрямки експериментальних біологічних досліджень.

Ключові слова: хроменові естери ароматичних тіосульфокислот, сірковмісні хромени, скринінг біологічної активності.

A. V. Nakonechna, R. Y. Musyanovych, O. M. Hryb,
O. R. Bryda, S. P. Bondarenko, V. I. Lubenets

SYNTHESIS OF S-CHROMEN ESTERS OF AROMATIC THIOSULFOACIDS AND COMPUTER VIRTUAL SCREENING OF THEIR BIOLOGICAL ACTIVITY

© Nakonechna A. V., Musyanovych R. Y., Hryb O. M., Bryda O. R., Bondarenko S. P., Lubenets V. I., 2017

New thiosulfoesters – S- (2 – ((2-oxo-3-phenyl-2H-chromen-7-yl) oxy) ethyl) -, S- (2 – ((4-oxo-3-phenyl-4H- chromen-7-yl) oxy) ethyl) -, S – ((6-hydroxy-7-methyl-2-oxo-2H-chromen-4-yl) methyl) – and S – ((6-hydroxy-2- oxo-2H-chromen-4-yl) methyl) esters of 4-substituted benzenethiosulfoacids by alkylation of potassium or sodium 4-atsetylamino, 4-amino, 4-methylbenzenethiosulfonates with alkyl halide hromen derivatives, were synthesized. A predicted screening of biological activity of synthesized compounds using the PASS program was carried, and priority areas for experimental biological research were selected.

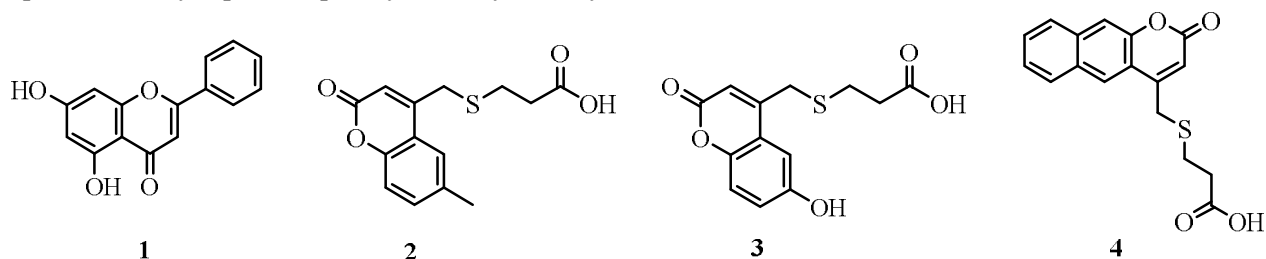
Key words: s-chromen aromatic esters thiosulfoacids, sulfur contain hromenes, screening of biological activity.

Постановка проблеми. Сучасні галузі органічної та фармацевтичної хімії ставлять перед собою завдання синтезу нових лікоподібних сполук різної біологічної дії. Введення нових фармакоформних фрагментів у відомі структури, дає можливість створити нові біологічно активні сполуки з певним напрямком прогнозованої біологічної дії для подальшого їх дослідження з метою виявлення можливих подальших шляхів їх практичного застосування у різних галузях промисловості, сільського господарства, а також у медицині.

Особливе місце в органічному синтезі займає створення структурних аналогів біологічно активних сполук природного походження. Це дає змогу отримати нові ефективні субстанції різного призначення. Тому актуальним є синтез нових тиосульфоестерів, що є структурними аналогами природних фітонцидів, виділених з різних рослин.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Природними структурними аналогами хроменових сполук є флавоноїди та кумарини різної будови.

Флавоноїди – це клас поліфенольних вторинних метаболітів, що налічує близько 6500 природних сполук, які містяться у овочах і фруктах і є невід’ємною часткою харчового раціону людини [1, 2]. Зокрема одним із них є хризин (5,7-dihydroxy-2-phenyl-4H-chromen-4-one)(1), який, знайдено у більш ніж 500 видах рослин, меді, прополісі, фруктах і овочах. Хризин володіє широким спектром біологічної дії, а саме: проявляє антивірусну, протиракову, антибактерицидну, протизапальну, протиалергічну, антимуутагенну активності [1].



Кумарини різної структури використовують у добавках до їжі, у косметичці як оптичні відбілювачі, лазерні барвники, ароматизатори, агрохімічні продукти, пестициди. Вони також застосовуються як антиоксиданти, антикоагулянти та протимікробні, зокрема протигрибкові агенти, як інгібітори ВІІ-протеази, ацетилхолінерастери (АХЕ). З іншого боку, кумарини мають широкий спектр фізико-хімічних властивостей, що дає змогу модифікувати їх структуру з метою створення нових субстанцій різної біологічної дії [3, 4].

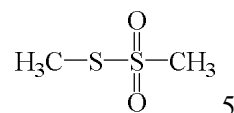
Індійські вчені провели дослідження, пов'язані з синтезом нових хроменових сульфуровмісних похідних, а саме таких, як 3-[(6-метил-2-оксо-2-Н-хромен-4-іл) метил] тіо}- (2), 3-[(6-гідрокси-2-оксо-2-Н-хромен-4-іл) метил] тіо}- (3), 3-[(2-оксо-2-Н-бензохромен-4-іл) метил] тіо}- (4) пропіонових кислот, які отримували заєомодією 4-(хлорметил)-6-метил-2Н-хромен-2-ону, 4-(хлорметил)-6-гідрокси-2Н-хромен-2-ону і 4-(хлорметил)-2Н-бензо-[G]-хромен-2-ону з натрій 3-меркаптопропіонатом, з виходами 52–80 %. Дослідження антибактеріальної та протигрибкової активностей в системі *invitro* показали, що сполуки 2 і 3 проявляють вищу антимікробну дію порівняно з контролем, антибіотиком ампіциліном, зокрема щодо *Streptococcus pneumoniae*, та *Pseudomonas aeruginosa*, а також високий протигрибковий ефект на штамі *Candida albicans* [3].

Комплексу практично-корисних фармакологічних властивостей проявляють флавоноїдні похідні цитизину. Для них характерна безпечна, антиаритмічна, гіпотензивна активності, а також вони пригнічують моноамінооксидазу, що стало підґрунтям для синтезу нових флавоноїдних похідних цитизину [5–8].

Особливе місце у пошуку нових ефективних біологічно активних субстанцій посідають різноманітні сульфуровмісні органічні сполуки, серед яких як цінні сульфенілюючі реагенти та

сполуки з широким спектром і високим індексом біологічної активності виділяються S-естери тіосульфокислот [9, 10]. Привабливою для дослідників характеристичною ознакою цих сполук є їхня структурна подібність до речовин природного походження, що виділені з фітонцидів часнику (*Allium sativum* L.), цибулі (*Allium cepa* L.), а також цвітної капусти. Сучасна медицина розглядає лікування препаратами з цих рослин, як перспективний напрямок терапії атеросклерозу, коронарного тромбозу, астми, виразки та раку шлунку і хвороб, викликаних мікробними інфекціями.

Відомо, що виділений з цвітної капусти (*Brassica oleracea* L. var. *botrytis*) S-метилметантіосульфонат (ММТС) (5) проявляє антимуутагенну дію [11]:



Для ММТС був досліджений вплив на розвиток диетилнітрозамін-залежного та фенobarбітал-залежного гепатокарциногенезу досліджено на щурах, а також його антиоксидантну дію щодо ліпідної пероксидації цього тіосульфоестеру, та відзначено його перспективність як хіміопротекторний агент при неоплазії печінки [12].

Органічні тіосульфони є ефективними антидотами при отруєннях ціанідами [13], вони мають багато переваг як донори сірки порівняно з неорганічними тіосульфатами [14, 15].

Синтетичні алкілтіосульфони мають антиоксидантну дію, а також запобігають агрегації тромбоцитів, що індукована колагеном у щурів [16].

Результати досліджень інгібуючого ефекту на АДФ-залежну агрегацію тромбоцитів за умов різної концентрації сполук у середовищі інкубації та встановлення антиагрегаційного потенціалу деяких естерів 4-ацетиламінобензентіосульфокислоти свідчать про доцільність їх розгляду у контексті перспективних антитромбоцитарних агентів [17].

Різноманітність біологічної активності та висока реакційна здатність тіосульфоестерів до нуклеофільних реагентів свідчить про високий потенціал цього класу сполук, тому актуальним є синтез S-хромонових естерів тіосульфокислот та вивчення їх властивостей як перспективних субстанцій, що можуть застосовуватись у сільському господарстві, фармації і як цінні хімічні реагенти.

Мета роботи – вивчити можливості використання галогеналкільних похідних хроменів у синтезі нових тіосульфоестерів з хромоновими фрагментами та встановити перспективні напрямки експериментальних біологічних досліджень методом прогнозованого скринінгу їх біологічної активності.

Експериментальна частина. ІЧ-спектри знімали на спектрофотометрі “SPECORD M 80” (таблетки KBr); спектри ¹H ЯМР записано на спектрометрі Bruker Avance DRX-500 (хімічні зсуви ¹H, виражені у δ-шкалі щодо тетраметилсилану, розчинник DMSO-D₆, а інтегральні інтенсивності відповідають зробленим віднесенням); чистоту синтезованих речовин контролювали за допомогою ТШХ і елементним аналізом, виконаним на стандартній апаратурі для мікроаналізу.

Загальна методика синтезу S-(2-((2-оксо-3-феніл-2H-хромен-7-іл) окси) етил) 4-заміщених бензентіосульфонатів та S-(2-((4-оксо-3-феніл-4H-хромен-7-іл) окси) етил) 4-заміщених бензентіосульфонатів (табл. 1). До розчину (0,0006 моль) 7-(2-бromo-етокси)-3-феніл-хромен-2-ону (2) або 7-(2-бromo-етокси)-3-феніл-хромен-4-ону (4) у 15 мл тетрагідрофурану і додавали (0,0006 моль) натрієвої солі відповідної тіосульфокислоти (1a-в). Реакційну масу перемішували при нагріванні до 60 °C протягом 25 год. Після закінчення реакції відфільтровували утворений білий осад. Фільтрат упарювали на вакуум-ротаторному випарювачі. Отриману в'язку жовту масу промивали льодяною водою. Утворився білий кристалічний порошок. Вихід 70–85 %.

Загальна методика синтезу *S*-((6-гідрокси-7-метил-2-оксо-2H-хромен-4-іл) метил) 4- замішених бензентіосульфонатів та *S*-((6-гідрокси-2-оксо-2H-хромен-4-іл) метил) 4- замішених бензентіосульфонатів (табл.1). До (0,0022 моль) 4(хлорметил)-6-гідрокси-7-метил-2H-хромен-2-ону (7) або 4(хлорметил)-6-гідрокси-2H-хромен-2-ону (9) в 20 мл ацетону додавали (0,0022 моль) калієвої солі відповідної тіосульфоїкислоти 6 (а-в). Реакційну масу перемішували під час нагрівання до 60 °С протягом 8 год. Через 30 хв після початку реакції у реакційній масі почав утворюватися білий осад броміду натрію, який добре розчинний у воді. Фільтрат упарювали на вакуум-ротаторному випарювачі. Сірі кристали промивали льодяною водою від залишку неорганічної солі. Вихід продуктів становив 60–75 %.

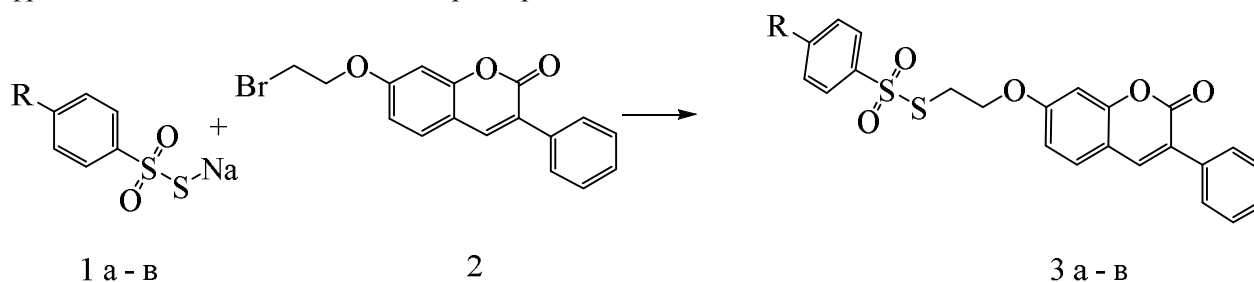
Таблиця 1

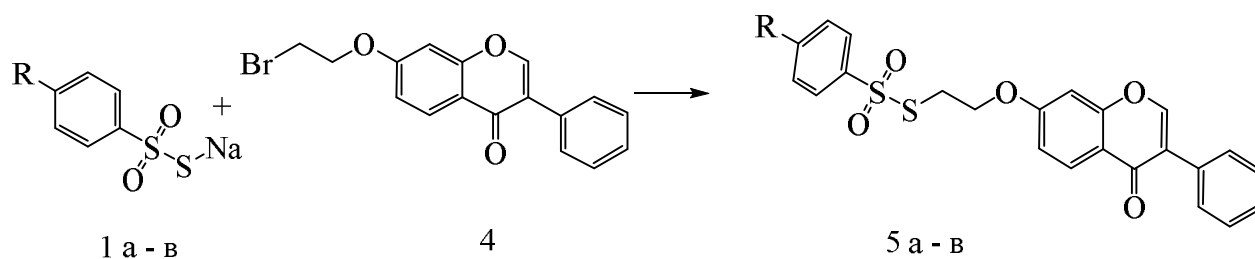
Синтез тіосульфонатних похідних з хроменовим фрагментом

№ сполуки	Реагенти		Розчинник, мл	Час, год	Вихід, г (%)
	RSO ₂ SM, г	7-(2-бromo-етокси)-3-феніл-хромен-2-ону (2) або 7-(2-бromo-етокси)-3-феніл-хромен-4-ону (4), г 4(хлорметил)-6-гідрокси-7-метил-2H-хромен-2-ону (7) або 4(хлорметил)-6-гідрокси-2H-хромен-2-ону (9), г			
3а	0,1467 (1а)	0,207 (2)	15 ТГФ	25	0,22 (82,09)
3б	0,1223 (1б)	0,207 (2)		25	0,22 (84,61)
3в	0,1217 (1в)	0,207 (2)		25	0,23 (89,06)
5а	0,1467 (1а)	0,207 (4)		25	0,23 (85,82)
5б	0,1223 (1б)	0,207 (4)		25	0,2 (78,57)
5в	0,1217 (1в)	0,207 (4)		25	0,18 (69,97)
8а	0,5918 (6а)	0,4961 (7)	20 ацетон	8	0,68 (73,11)
8б	0,4994 (6б)	0,4961 (7)		8	0,50 (59,66)
8в	0,4972 (6в)	0,4961 (7)		8	0,42 (59,04)
10а	0,5918 (6а)	0,4653 (9)		8	0,69 (71,88)
10б	0,4994 (6б)	0,4653 (9)		8	0,53 (61,62)
10в	0,4972 (6в)	0,4653 (9)		8	0,65 (69,77)

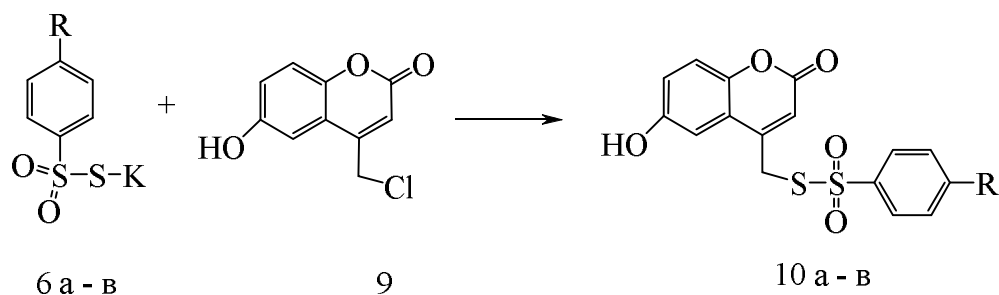
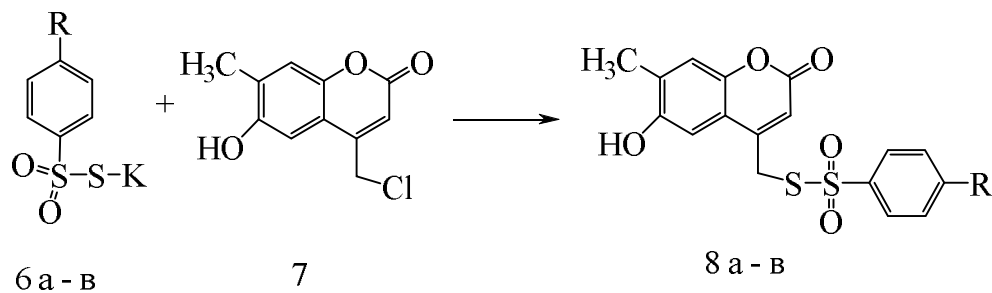
Обговорення результатів. У літературі фактично відсутні дані з синтезу і властивостей тіосульфоестерів з хроменовими замісниками. Для введення фармакоформних алкілхроменових фрагментів були використані 7-(2-бromo-етокси)-3-феніл-хромен-2-он, 7-(2-бromo-етокси)-3-феніл-хромен-4-он, 4(хлорметил)-6-гідрокси-7-метил-2H-хромен-2-он та 4(хлорметил)-6-гідрокси-2H-хромен-2-он, як алкілюючі агенти.

Синтезовано та ідентифіковано нові похідні солей бензентіосульфоїкислот з хроменовими фрагментами за такими схемами перетворень:





де R = -NHCOCH₃ (1a), -NH₂ (1б), -CH₃ (1в)



де R = -NHCOCH₃ (6a), -NH₂ (6б), -CH₃ (6в)

Як вихідні сполуки для синтезу цільових продуктів використовували калій або натрій 4-заміщених бензентіосульфатів у реакції нуклеофільного заміщення атомів галогену бічного ланцюга хроменового циклу на тіосульфатний фрагмент.

Натрієві солі тіосульфокислот були одержані окисно-відновною взаємодією відповідних сульфохлоридів з водним розчином натрій сульфіді. Калієві солі отримані відновленням ароматичних хлорангідридів водним розчином сульфїту натрію за температури 0–5 °С з одержанням сульфїнатів та взаємодією їх з хімічно чистою сіркою [18].

Алкилування тіосульфатів **1**, **6** проводили відповідними хроменовими похідними **2** [5], **4** [6], **7** [7], **9** [8]. Під час проведення реакцій були підібрані оптимальні температурні режими та розчинники (табл. 1).

Фізико-хімічні характеристики синтезованих тіосульфатних похідних з хроменовим фрагментом наведено у табл. 2.

В ІЧ-спектрах тіосульфоестерів **3a-v**, **5a-v**, **8a-v**, **10a-v** спостерігаються інтенсивні смуги поглинання при 1132–1168 та 1300–1336 см⁻¹, що відповідають симетричним та асиметричним коливанням групи SO₂. Присутність двох смуг поглинання в області 3365–3320 см⁻¹ вказує на наявність у сполуках 3б, 5б, 8б, 10б вільної аміногрупи (NH₂), а смуги поглинання у межах 3336–3324 см⁻¹ вказують на вторинну аміногрупу (NH). В усіх синтезованих сполуках карбонільна група підтверджується смугами поглинання в області 1676–1738 см⁻¹ (C=O).

Для дослідження антимікробної активності отриманих сполук використовували тест-культури таких мікроорганізмів: *Escherichiacoli*, *Staphylococcusaureus*, *Mycobacteriumluteum*, *Candidatenuis*,

Aspergillusniger. Деякі з досліджуваних зразків показали вибірккову бактеріостатичну та фунгістатичну активності. Чутливими стосовно досліджуваних речовин виявилися штами *S. aureus* (діаметр зон пригнічення росту 7–8 мм), *M. luteum* (діаметр зон пригнічення росту 10–12,7 мм), *A. niger* (діаметр зон пригнічення росту 6–12 мм) (табл. 3).

Таблиця 2

Характеристики тіосульфатних похідних

№ сполуки	Вихід, (%)	Т пл., °С	Знайдено Розраховано, %				Брутто формула
			С	Н	N	S	
3а	82,09	130-132	<u>60,38</u> 60,59	<u>4,41</u> 4,27	<u>2,62</u> 2,83	<u>12,36</u> 12,94	C ₂₅ H ₂₁ NO ₆ S ₂
3б	84,61	120-122	<u>60,69</u> 60,91	<u>4,35</u> 4,22	<u>2,97</u> 3,09	<u>14,08</u> 14,14	C ₂₁ H ₁₉ NO ₅ S ₂
3в	89,06	103-104	<u>63,45</u> 63,70	<u>4,61</u> 4,45	-	<u>14,04</u> 14,17	C ₂₄ H ₂₀ O ₅ S ₂
5а	85,82	170-172	<u>60,35</u> 60,59	<u>4,51</u> 4,27	<u>2,69</u> 2,83	<u>12,89</u> 12,94	C ₂₅ H ₂₁ NO ₆ S ₂
5б	78,57	162-165	<u>60,57</u> 60,91	<u>4,39</u> 4,22	<u>2,91</u> 3,09	<u>13,59</u> 14,14	C ₂₁ H ₁₉ NO ₅ S ₂
5в	69,97	166-168	<u>63,51</u> 63,70	<u>4,61</u> 4,45	-	<u>14,10</u> 14,17	C ₂₄ H ₂₀ O ₅ S ₂
8а	73,11	136-138	<u>54,19</u> 54,40	<u>4,21</u> 4,08	<u>3,18</u> 3,34	<u>15,05</u> 15,29	C ₁₉ H ₁₇ NO ₆ S ₂
8б	59,66	178-180	<u>53,93</u> 54,10	<u>4,17</u> 4,01	<u>3,48</u> 3,71	<u>16,95</u> 16,99	C ₁₇ H ₁₅ NO ₅ S ₂
8в	59,04	112-114	<u>57,21</u> 57,43	<u>4,44</u> 4,28	-	<u>16,08</u> 17,03	C ₁₈ H ₁₆ O ₅ S ₂
10а	71,88	130-132	<u>53,18</u> 53,32	<u>3,87</u> 3,73	<u>3,27</u> 3,45	<u>15,64</u> 15,82	C ₁₈ H ₁₅ NO ₆ S ₂
10б	61,62	153-155	<u>52,65</u> 52,88	<u>3,79</u> 3,61	3,72 3,85	<u>17,64</u> <u>17,65</u>	C ₁₆ H ₁₃ NO ₅ S ₂
10в	69,77	78-80	<u>56,18</u> 56,34	<u>4,02</u> 3,89	-	<u>16,88</u> 17,69	C ₁₇ H ₁₄ O ₅ S ₂

Для синтезованих речовин ми провели віртуальний біологічний скринінг за допомогою програми PASS. Робота програми PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) ґрунтується на аналізі залежностей “структура-активність” для речовин з базової вибірки, що містить більше 45000 різноманітних біологічно активних речовин (PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances)). Хімічна структура представлена у PASS у вигляді оригінальних дескрипторів MNA (Multilevel Neighbourhoods of Atoms). MNA дескриптори мають універсальний характер і з достатньо високою точністю описують різноманітні залежності “структура-властивість”. Середня точність прогнозу за ковзаючого контролю становить понад 85 %.

Аналіз отриманих даних PASS показав, що для більшості синтезованих сполук прогнозується висока протипухлинна, хемопротекторна, фунгіцидна, гіпотензивна, антисептична, радіопротекторна, антигельмінтна активність та інгібування оксидаз та фосфатаз.

Результати проведеного попереднього біологічного скринінгу за програмою PASS наведені у табл. 4.

**Дані ^1H ЯМР та ІЧ-спектроскопій тіосульфатних
похідних з хромоновим фрагментом**

№ сполуки	ІЧ-спектр, ν , cm^{-1}	Спектр ^1H ЯМР, δ , м.д.
3а	3336(-NH), 1729, 1688 (C=O), 1602, 1586(C=C _{ар}), 1302, 1138 (SO ₂)	2,13 с (3H, -CH ₃), 2,95 т (2H, $J=7.1$, CH ₂ -CH ₂ -O), 4,15 т (2H, $J=7.1$, CH ₂ -CH ₂ -O), 7,03 д (1H, $J=8,42$, H-6), 7,05 с (1H, H-7), 7,71 д (1H, $J=8,42$, H-8), 8,01 с (1H, H-4), 7,12-7,34 м (5H, Ph-3), 7,79;7,95 дд (4H, $J=9,65$, Ar), 10,32 с (1H, -NH)
3б	3352, 3324(-NH ₂), 1718, 1674 (C=O), 1599, 1560(C=C _{ар}), 1300, 1136 (SO ₂)	2,93 т (2H, $J=7.1$, CH ₂ -CH ₂ -O), 4,13 т (2H, $J=7.1$, CH ₂ -CH ₂ -O), 6,03 с (2H, -NH ₂), 7,01 д (1H, $J=8,42$, H-6), 7,03 с (1H, H-8), 7,65 д (1H, $J=8,42$, H-5), 8,03 с (1H, H-4), 6,69;7,61 дд (4H, $J=9,65$, Ar), 7,12-7,41 м (5H, Ph-3)
3в	1724,1696 (C=O), 1592,1576(C=C), 1336, 1150 (SO ₂)	2,38 с (3H, -CH ₃), 2,85 т (2H, $J=7.1$, CH ₂ -CH ₂ -O), 4,09 т (2H, $J=7.1$, CH ₂ -CH ₂ -O), 7,00 д (1H, $J=8,42$, H-6), 7,05 с (1H, H-8), 7,69 д (1H, $J=8,42$, H-5), 8,03с (1H, H-4), 7,03-7,29 м (5H, Ph-3), 7,39;7,71 дд (4H, $J=9,65$, Ar)
5а	3328 (-NH), 1738, 1677 (C=O), 1598,1582, 1485(C=C _{ар}), 1312, 1128 (SO ₂)	2,11 с (3H, -CH ₃), 2,93 т (2H, $J=7.1$, CH ₂ -CH ₂ -O), 4,17 т (2H, $J=7.1$, CH ₂ -CH ₂ -O), 6,65 д (1H, $J=8,42$, H-6), 7,17 с (1H, H-8), 7,92 д (1H, $J=8,42$, H-5), 8,65 с (1H, H-2), 7,11-7,35 м (5H, Ph-3), 7,71;7,85 дд (4H, $J=9,65$, Ar), 10,29 с (1H, -NH)
5б	3365, 3325(-NH ₂), 1732, 1672 (C=O), 1600, 1576(C=C _{ар}), 1306, 1132 (SO ₂)	3,12 т (2H, $J=7.1$, CH ₂ -CH ₂ -O), 4,05 т (2H, $J=7.1$, CH ₂ -CH ₂ -O), 6,09 с (2H, -NH ₂), 6,63 д (1H, $J=8,42$, H-6), 7,13 с (1H, H-8), 7,91 д (1H, $J=8,42$, H-5), 8,61 с (1H, H-2), 6,77;7,75 дд (4H, $J=9,65$, Ar), 7,11-7,35 м (5H, Ph-3)
5в	1716, 1682 (C=O), 1624, 1600(C=C), 1328, 1168 (SO ₂)	2,41 с (3H, -CH ₃), 3,03 т (2H, $J=7.1$, CH ₂ -CH ₂ -O), 4,12 т (2H, $J=7.1$, CH ₂ -CH ₂ -O), 6,71 д (1H, $J=8,42$, H-6), 7,11 с (1H, H-8), 7,91 д (1H, $J=8,42$, H-5), 8,65 с (1H, H-2), 7,15-7,33 м (5H, Ph-3), 7,41;7,72 дд (4H, $J=9,65$, Ar)
8а	3336(-NH), 1714,1679 (C=O), 1587, 1568(C=C _{ар}), 1323, 1138 (SO ₂)	2,00 с (3H, -C(O)-CH ₃), 2,30 с (3H, -CH ₃), 3,27 с (2H, S-CH ₂), 6,31 с (1H, H-3), 6,75 с (1H, H-5), 6,87 с (1H, H-8), 7,11; 8,09 дд (4H, $J=9,00$, Ar), 9,56 с (1H, -OH), 10,01 с (1H, NH)
8б	3342, 3324(-NH ₂), 1734, 1678 (C=O), 1602, 1560(C=C _{ар}), 1322, 1138 (SO ₂)	2,12 с (3H, -CH ₃), 3,12 с (2H, S-CH ₂), 6,09 с (1H, -NH ₂), 6,13 с (1H, H-3), 6,75 с (1H, H-5), 6,85 с (1H, H-8), 6,75; 7,80 дд (4H, $J=9,00$, Ar), 9,48 с (1H, -OH)
8в	1723,1688 (C=O), 1594,1568(C=C), 1323, 1138 (SO ₂)	2,12 с (3H, -CH ₃), 2,51 с (3H, Ph-CH ₃), 3,19 с (2H, S-CH ₂), 6,21 с (1H, H-3), 6,75 с (1H, H-5), 6,81 с (1H, H-8), 7,40; 7,69 дд (4H, $J=9,00$, Ar), 9,61 с (1H, -OH)
10а	3365(NH), 1736,1685 (C=O), 1560, 1532(C=C _{ар}), 1322, 1137 (SO ₂)	2,01 с (3H, -C(O)-CH ₃), 3,19 с (2H, S-CH ₂), 6,23 с (1H, H-3), 6,81 с (1H, H-5), 7,05 д (1H, $J=8,77$, H-7), 7,68 д (1H, $J=8,77$, H-8), 7,65; 7,85 дд (4H, $J=9,00$, Ar), 9,41 с (1H, -OH), 10,19 с (1H, -NH)
10б	3336, 3325(-NH ₂), 1712,1676 (C=O), 1600, 1576(C=C _{ар}), 1324, 1132 (SO ₂)	3,15 с (2H, S-CH ₂), 6,01 с (1H, -NH ₂), 6,32 с (1H, H-3), 6,75 с (1H, H-5), 7,03 д (1H, $J=8,77$, H-7), 7,65 д (1H, $J=8,77$, H-8), 6,63; 7,55 дд (4H, $J=9,00$, Ar), 9,43 с (1H, -OH)
10в	1716, 1682 (C=O), 1604, 1587(C=C), 1328, 1140 (SO ₂)	2,28 с (3H, Ph-CH ₃), 3,12 с (2H, S-CH ₂), 6,28 с (1H, H-3), 6,79 с (1H, H-5), 7,09 д (1H, $J=8,77$, H-7), 7,71 д (1H, $J=8,77$, H-8), 7,38; 7,69 дд (4H, $J=9,00$, Ar), 9,41 с (1H, -OH)

Ймовірності вияву деяких видів біологічної активності для гіосульфостерів (3а-в, 5а-в, 8а-в, 10а-в, 10я-в)

Біологічні ефекти, що досліджували	Розрахункова ймовірність прояву біологічного ефекту (Pa)												
	3а	3б	3в	5а	5б	5в	8а	8б	8в	10а	10б	10в	
1	2	4	6	3	5	7	8	10	12	9	11	13	
<i>Antineoplastic (sarcoma)</i>	-	-	-	-	-	-	0,495	0,554	0,586	-	-	-	
<i>CYP2A11 substrate</i>	0,474	0,546	0,598	-	-	-	0,462	0,528	0,602	0,517	0,593	0,644	
<i>Chemoprotective</i>	-	-	0,414	0,532	0,557	0,586	0,467	0,487	0,541	0,465	0,490	0,532	
<i>Antifungal</i>	-	0,461	0,492	-	0,444	0,476	-	0,430	0,450	-	-	0,432	
<i>Antihypertensive</i>	-	-	-	-	-	-	0,436	0,465	0,523	0,436	0,469	0,515	
<i>Antitseptic</i>	-	-	-	-	-	-	-	0,404	0,394	-	-	-	
<i>Antineoplastic (cervical cancer)</i>	-	-	-	-	-	-	0,338	0,410	0,441	-	0,460	-	
<i>Aldehyde dehydrogenase inhibitor</i>	-	-	-	-	0,460	0,571	-	-	-	-	-	-	
<i>Aldehyde oxidase inhibitor</i>	-	0,571	0,637	0,637	0,847	0,884	-	-	-	-	0,495	0,579	
<i>Histidine kinase inhibitor</i>	-	-	-	0,802	0,838	0,851	0,758	-	-	-	-	0,414	
<i>Histamine release inhibitor</i>	0,501	0,417	0,460	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
<i>Free radical scavenger</i>	-	-	-	-	-	-	0,337	-	0,419	-	-	437	
<i>Radioprotector</i>	-	-	-	-	-	-	-	0,409	-	-	-	-	
<i>Phosphatase inhibitor</i>	-	-	-	-	-	0,490	-	-	-	-	-	-	
<i>CYP2F1 substrate</i>	0,626	-	0,519	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
<i>CYP2C12 substrate</i>	0,563	-	0,810	-	-	-	-	-	0,558	-	-	0,672	
<i>CF transmembrane conductance regulator agonist</i>	-	-	-	0,671	0,680	0,718	-	-	-	-	-	-	
<i>HIF1A expression inhibitor</i>	-	0,712	-	-	-	-	-	0,418	-	-	0,559	0,484	
<i>Neurotransmitter antagonist</i>	-	-	-	-	-	-	-	0,445	-	-	0,540	-	
<i>Anthelmintic (Nematodes)</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	0,415	-	-	-	
<i>Bilirubin oxidase inhibitor</i>	-	-	-	0,476	0,511	0,534	-	-	-	-	-	-	
<i>[phosphorylase] phosphatase inhibitor</i>	0,409	0,468	0,473	-	0,448	0,452	-	-	-	-	-	-	

Висновки. Показано, що S-естери тиосульфокислот з хроменовим фрагментом можна синтезувати заміщенням атомів галогену в похідних хроменових сполуках (7-(2-бromo-етокси)-3-феніл-хромен-2-оні, 7-(2-бromo-етокси)-3-феніл-хромен-4-оні, 4(хлорметил)-6-гідрокси-7-метил-2H-хромен-2-оні або 4(хлорметил)-6-гідрокси-2H-хромен-2-оні). Спрогнозовано скринінг біологічної активності з використанням програми PASS синтезованих сполук і показано перспективність синтезованих тиосульфоестерів як можливих лікарських субстанцій.

1. *Synthesis, characterization and antioxidant activity of organoselenium and organotellurium compounds derivatives of chrysin* / S. Fonseca, D. B. Lima, D. Alves, R. G. Jacob, G. Perin, E. J. Lenardao and L. Savegnago // *New J. Chem.*, 2015. – V. 39 – P. 3043–3050. 2. *Combinatorial Synthesis of Structurally Diverse Triazole-Bridged Flavonoid Dimers and Trimers* / Tze Han Sum, Tze Jing Sum, Warren R. J. D. Galloway, Süil Collins, David G. Twigg, Florian Hollfelder and David R. Spring // *Molecules* 2016, Vol. 21, No. 9 – P. 1230–1289. 3. *Coumarinthiopropionic Acids: Syntheses, Characterization, and Comparison of Docking-DFT Studies on their Antimicrobial Activity* / P. Palanisamy¹, R. Subramanian², S. Sankari³, S. Kumaresan^{4*} // *World J Pharm Sci* 2017; Vol. 5, No. 2 – P. 96–103. 4. *Combining the Pharmacophore Features of Coumarins and 1,4-Substituted 1,2,3-Triazoles to Design New Acetylcholinesterase Inhibitors: Fast and Easy Generation of 4-Methylcoumarins/1,2,3-triazoles Conjugates via Click Chemistry* / Fernando C. Torres, a, b Guilherme A. Gonçalves, a Kenia L. Vanzolini, c Aloir A. Merlo, d Bruna Gauer, aMaribete Holzschuh, a Saulo Andrade, a Maristela Piedade, a Solange C. Garcia, a Ivone Carvalho, eGilsane L. von Poser, a Daniel F. Kawano,*, f, g Vera L. Eiffl-Lima*, a and Quezia B. Cass // *J. Braz. Chem. Soc* – 2016 -Vol. 27, No. 9 – P. 1541–1550. 5. *Synthesis of Flavonoid Derivatives of Cytisine*. 4. *Synthesis of 3-aryl-7-[2-(cytisin-12-yl) ethoxy] Coumarins* / S. P. Bondarenko, E. V. Podobii, M. S. Frasinuk, V. I. Vinogradova, and V. P. Khilya // *Chemistry of Natural Compounds*, -2014, Vol. 50, No. 3, P. 420–423. 6. *Synthesis of flavonoid derivatives of cytisine*. 3. *Synthesis of 7-[2-(cytisin-12-yl) ethoxy] isoflavones* / S. P. Bondarenko, M. S. Frasinuk, V. I. Vinogradova, and V. P. Khilya // *Chemistry of Natural Compounds* – 2013, Vol. 48, No. 6, P. 970–973. 7. Frasinuk, M. S.; Bondarenko, S. P.; Khilya, V. P. *Synthesis and properties of 4-chloromethyl-6-hydroxy-coumarins and 4-(2-benzofuryl)-6-hydroxycoumarins*. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2009, No. 45, P. 290-296. 8. Frasinuk M. S.; Vinogradova V. I.; Bondarenko S. P.; Khilya V. P. *Synthesis of cytisine derivatives of coumarins*. *Chem. Nat. Compd.* 2007, No. 43, P. 590–593. 9. *Synthesis and antimicrobial properties of 4-acylamino-benzenethiosulfoacid S-esters* / Lubenets V., Vasylyuk S., Monka, N., Bolibruckh K., Komarovska-Porokhnyavets O., Baranovych D., Musyanovych R., Zaczynska E., Czarny A., Nawrot U., Novikov V. // *Saudi Pharmaceutical Journal*. – 2017. – Vol. 25. – P. 266–274. 10. *The importance of rhamnolipid-biosurfactant induced changes in bacterial membrane lipids of Bacillus subtilis for the antimicrobial activity of thiosulfonates* / A. Sotirova, T. Avramova, S. Stoitsova, I. Lazarkevich, V. Lubenets, E. Karpenko, D. Galabova // *Current Microbiology*. – 2012. – Vol. 65. – P. 534–541. 11. *S-methyl methanethiosulfonate, a new antimutagenic compound isolated from Brassica oleracea L. var. botrytis* / Y. Nakamura. T. Matsuo. K. Shimoi. Y. Nakamura. and I. Tomita // *Biol. Pharm. Bull.* – 1993. – No. 16. – P. 207–209. 12. *Suppressive effects of S-methyl methanethiosulfonate on promotion stage of diethylnitrosamine-initiated and phenobarbital-promoted hepatocarcinogenesis model* / Sugie S, Okamoto K, Ohnishi M, Makita H, Kawamori T, Watanabe T, Tanaka T, Nakamura YK, Nakamura Y, Tomita I, Mori H. // *Jpn J Cancer Res.* – 1997. – No. 88. – P.5–11. 13. *Mechanisms of sulfur transfer catalysis. Sulfhydryl-catalyzed transfer of thiosulfonate sulfur*. Westley J, Heyse D. // *J Biol Chem.* – 1971. – No. 246(5). – P. 1468–74. 14. *Nano-intercalated rhodanese in cyanide antagonism* / I. Petrikovics, Steven I. Baskin I, Keith M. Beigell, Benjamin J. Schapiro, Gary A. Rockwood, Fnanda B. W. Manage, Marianna Budai, & Maria Szilasi // *Nanotoxicology*. – 2010. – No. 4(2). – P. 247–254. 15. *Cyanide antagonism with carrier erythrocytes and organic thiosulfonates* / Petrikovics I, Cannon EP, Mc Guinn WD, Pei L, Pu L, Lindner LE, Way JL // *Fundam Appl Toxicol.* – 1995. – No. 24(1). – P. 86–93. 16. *Synthesis and Biological Activities of Aklyl Thiosulfi (o) nates* / Jung H. J., Kyung K. H., Jung Y. S., Kyung S. H. // *Journal of the Korean Society for Applied Biological Chemistry*. – 2008. – No. 51(3). – P.183–187. 17. *The search of compounds with antiaggregation activity among S-esters of thiosulfonic acids* / T. I. Halenova, I. V. Nikolaeva, A. V. Nakonechna, K. B. Bolibruckh, N. Y. Monka, V. I. Lubenets, O. M. Savchuk, V. P. Novikov, L. I. Ostapchenko // *Ukr. Biochem. J.*, 2015, Vol. 87, No. 5, P. 83–92. 18. *Дослідження взаємодії солей тиосульфокислот з дихлормалеїновим ангідридом* / А. В. Наконечна, С. В. Василюк, Г. Б. Шиян, Р. Я. Мусянович, В. І. Лубенець // *Вісник Нац. ун-ту “Львівська політехніка”* – 2016. – № 841, – С. 195–204.