

Київський національний університет імені Тараса Шевченка

Інститут високих технологій

Завідувач кафедри супрамолекулярної хімії  
д.х.н., професор Ігор Володимирович Комаров  
Протокол № \_\_\_\_ засідання кафедри  
Від «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ року

## **Асиметричний синтез (S,R)- та (R,R)-стереоізомерів метіюну**

Випускна кваліфікаційна робота бакалавра  
денної форми навчання

студента спеціальності

102 Хімія

**Сластеннікової Альони Олександрівни**

Науковий керівник, доктор хімічних наук,

**Колодяжна Анастасія Олегівна**

Науковий керівник, доктор хімічних наук,

**Рябухін Сергій Вікторович**

Оцінка захисту роботи

---

## АНОТАЦІЯ

**Ключові слова:** метіїн; хіральні сульфоксиди; цистеїн; асиметричне окиснення, медична хімія.

Похідні природніх амінокислот є доволі важливими будівельними блоками в сучасній медичній хімії. Похідні ж цистеїну є цікавими не лише з точки зору синтетичної хімії пептидів, а й відіграють важливу біологічну роль в найрізноманітніших живих організмах. Особливо важливими є похідні сульфоксиду S-метилцистеїну – метіїну, стереоселективний синтез яких постає доволі непростою і дорогою за вартістю задачею. Розроблено асиметричний синтез діастереомерів (+)- та (-)-метіїну. В якості вихідної сполуки використовували (R)-цистеїн, який метилювали, утворюючи (R)-S-метилцистеїн. Подальше окиснення S-метилцистеїну трет-бутилгідропероксидом, каталізоване хіральним комплексом ізопропілату титану(IV) / (S)- або (R)-BINOL, призвело до утворення (1R, 2S)-(+)- або (1R, 2R)-(-)-стереоізомерів метіїну.

## ANNOTATION

**Key words:** methiine; chiral sulfoxides; cysteine; asymmetric oxidation, medicinal chemistry.

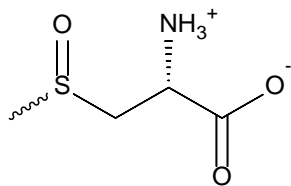
Derivatives of natural amino acids are important building-blocks in modern medicinal chemistry. Cysteine derivatives are interesting not only in terms of synthetic peptide chemistry, but also play an important biological role in a variety of living organisms. Especially important are derivatives of S-methylcysteine sulfoxide - methiine, a stereoselective synthesis of which is a difficult and expensive task. An asymmetric synthesis of (+)- and (-)-methiine diastereomers has been developed. As the starting compound, (R)-cysteine was used, which was methylated to form (R)-S-methylcysteine. Then the oxidation of S-methylcysteine with tert-butylhydroperoxide catalyzed by the chiral tetra(isopropylate)titanium/(S)- or (R)-BINOL complex led to the formation of (1R,2S)-(+)- or (1 R,2R)-(-)-methiin stereoisomers.

## Зміст

Вступ.....	4
Розділ 1. Огляд літератури .....	6
1.1. Методи стереоселективного синтезу метііну .....	6
1.2. Методи стереоселективного окиснення сульфідів до сульфоксидів за допомогою хіральных комплексів на основі ізопропілату титану (IV). .....	11
Розділ 2. Обговорення експериментальних даних.....	13
Розділ 3. Експериментальна частина.....	18
Висновки .....	21
Список використаних джерел .....	22
Додатки.....	26

## Вступ

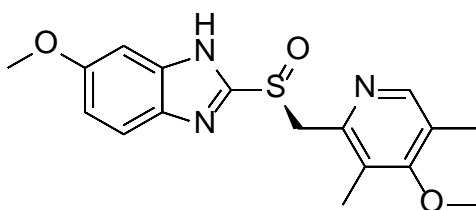
Найрізноманітніші похідні амінокислот, як і самі амінокислоти та пептиди отримали широке використання завдяки своїй біологічній активності. Наразі, значна кількість препаратів, що затверджуються FDA (Food and Drug Administration) - це пептиди, пептидоміметики та моноклональні антитіла. Тому, доволі важливим є синтез похідних амінокислот, в тому числі і тих, що знаходяться в природній сировині. Серед таких амінокислот вирізняється синтез S-оксидів сірковмісних амінокислот, зокрема, S-метилцистеїну, так як вони мають значний потенціал для використання в фармакології<sup>1</sup>.



S-methyl-L-cysteine sulfoxide (Methiin)

Взагалі, S-алк(ен)іл-цистеїн сульфоксиди – це непротеїногенні, сульфурвмісні амінокислоти, знайдені в ряді представників родини Alliaceae. Вони є прекурсорами лакриматорів та природних ароматизаторів, знайдених в представниках агрономічно важливого роду Allium. Традиційно, його представники, зокрема цибуля (*Allium cepa* L) та часник (*A. sativum*) століттями використовувались в Європі, Азії та Америці в якості засобів народної медицини для лікування багатьох патологій, проте лише нещодавно було здійснено кроки в розумінні механізмів їх дії<sup>2, 3, 4, 5</sup>. Безумовно, ці знання побудовані на дослідженні та вивченні багатьох біохімічних процесів. Так, при пошкодженні тканин, S-алк(ен)іл-цистеїн сульфоксиди перетворюються в відповідні тіосульфінати чи пропантіаль-S-оксид під дією аллінази (EC.4.4.1.4)<sup>6</sup>. В залежності від представника та під дією різних умов тіосульфінати можуть розкладатись з утворенням ряду похідних, наприклад: діалліл-, метилалліл-, та диетил-, моно-, ди-, три-, тетра-, пента- та гексасульфіді, вінілдітіїни та E/Z-айоен<sup>6, 7</sup>. Ряд досліджень вказує на те, що екстракти часника можуть індукувати процеси другої фази детоксикації, впливаючи на ферменти глутатіон-S-трансферазу (EC 2.5.1.18) та НАД(Ф)Н хінонредуктазу (EC 2.5.1.18) в організмі ссавців<sup>8, 9</sup>.

Хіральні сульфоксиди, в тому числі S-метилцистеїнсульфоксид, знайдені серед деяких метаболітів амінокислот ссавців та в доволі широкому ряді рослин. Так, він був виділений з капусти, цвітної капусти, гірчиці, броколі, ріпи<sup>1, 2, 3</sup>. Його S стереоізомер присутній в часнику<sup>10</sup>, цибулі<sup>11</sup>, букових горіхах<sup>12</sup>, моркві<sup>13</sup>, яблуках<sup>14, 15</sup> і бананах<sup>16</sup>. Унікальні лікувальні властивості часника в значній мірі визначаються саме присутністю сульфоксидів амінокислот<sup>2</sup>. Сульфоксиди цистеїну визначають доволі характерний смак та запах цибулі та часнику<sup>17, 18</sup>. S-метил-L-цистеїн-(S)-сульфоксид ((+)-метіїн) та S-алліл-L-цистеїн-(S)-сульфоксид ((+)-алліїн) – це багатообіцяючі харчові добавки та лікарські засоби, що проявляють антибіотичні<sup>19</sup>, кардіоваскулярні та антиоксидантні<sup>20, 21</sup> властивості. Також ці речовини мають протизапальні<sup>22</sup>, антидіабетичні<sup>23, 24</sup>, антихолестеримічні<sup>25</sup>, фунгіцидні<sup>26</sup> та антипаразитарні<sup>27</sup> властивості та викликають позитивні зрушення при хворобі Альцгеймера<sup>28</sup>. Було показано що оптичні ізомери (+)- та (-)-метіїну, також як і інших хіральних сульфоксидів, значно відрізняються за своєю біологічною активністю, чого варто було б очікувати. Так, езомепразол – поширений інгібітор протонної помпи – це очищений S-ізомер широкоживаної органічної сульфоксидної сполуки омепразолу (рацемат). Езомепразол має вищу активність ніж його рацемічний аналог і використовується при лікуванні порушень, пов'язаних з гіперсекрецією соляної кислоти у шлунку<sup>29</sup>. Цей, доволі яскравий випадок показує, наскільки важливою є розробка методів синтезу хіральних сульфоксидів, в тому числі метіїну.

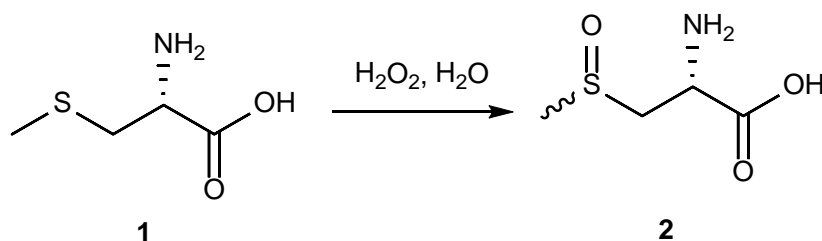


Esomeprazole

## Розділ 1. Огляд літератури

### 1.1. Методи стереоселективного синтезу метіюну

Спочатку розглянемо методи, які базуються на окисненні за допомогою пероксиду водню чи діоксиду хлору. Їх безумовною перевагою є відносна дешевизна реагентів. У випадку окиснення S-метил-L-цистеїну пероксидом водню використовується пергідроль. Виходи складають 60-80%. Переносу хіральності від  $\alpha$ -амінокислотного центру на сульфоксид, що утворився, не спостерігається<sup>30</sup>.



**Схема 1.** Окиснення S-метил-L-цистеїну пероксидом водню

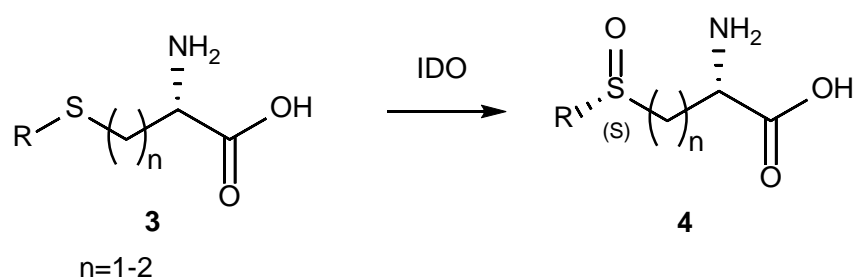
Окиснення сульфідів (метіоніну та S-похідних цистеїну) водним розчином  $\text{ClO}_2$  при 30–40 °C та мольному співвідношенні субстрат:окиснювач = 1:1 призводить до утворення відповідних сульфоксидів із високим виходом 95–97%, але з відношенням діастереомерів 1:1<sup>31</sup>.

Загально відомо, що енантіомери значно відрізняються за своєю біологічною активністю. Тому основним недоліком вище перелічених методів є відсутність в них стереоселективності, через що такі підходи не можна брати в основу виробництва харчових добавок та лікарських засобів.

На сьогодні створено багато методів виробництва хіральних сульфоксидів з використанням хімічних та біологічних каталізаторів<sup>32</sup>. Зокрема, біокаталітичне окислення прохіральних сульфідів є вигідним методом через високо стереоселективні та хемоселективні властивості окислювальних ферментів, таких як монооксигенази, діоксигенази, та пероксидази<sup>33,34</sup>.

Японські вчені успішно провели асиметричне окиснення сірковмісних L-амінокислот каталізатором IDO (Fe (II) /  $\alpha$ -кетоглутарат-залежною діоксигеназою), що була виявлена у штамі 2e2 *Bacillus thuringiensis*. IDO каталізує сульфоксидацію L-метіоніну, L-етіоніну, S-метил-L-цистеїну, S-етил-L-

цистеїну та S-аліл-L-цистеїну у відповідні (S)-конфігуровані сульфоксиди, такі як (+)-метіїн та (+)-алліїн, які відповідають за важливі фізіологічні процеси в організмі ссавців та мають високу стереоселективність. Найкращими субстратами для каталізатора IDO виявилися L-метіонін, S-етил-L-цистеїн, S-аліл-L-цистеїну (конверсія 100%) та S-метил-L-цистеїн (конверсія 96%, вихід при виділенні 79%), в той час як для L-етіоніну конверсія склала 67%. Що стосується стереоселективності, то вона була краща для сульфоксидів S-алкіл-L-гомоцистеїну ( $de > 99\%$ ), при діастереомерному надлишку для S-метил-L-цистеїну, S-етил-L-цистеїну та S-аліл-L-цистеїну – 88%, 91% та 83% відповідно. Ця різниця в значеннях, скоріш за все, зумовлена відносним розташуванням атома сірки в молекулах амінокислот. Окиснення, каталізоване IDO, протікало більш стереоспецифічно з використанням амінокислот з атомом сірки в  $\delta$ -положенні, ніж у  $\gamma$ -положенні. Таким чином був створений препаративний лабораторний спосіб для отримання енантіомерно чистих хіральних сульфоксидів з використанням біокаталізатора IDO (висушений порошок клітин IDO-експресуючої *Escherichia coli*)<sup>35</sup>.

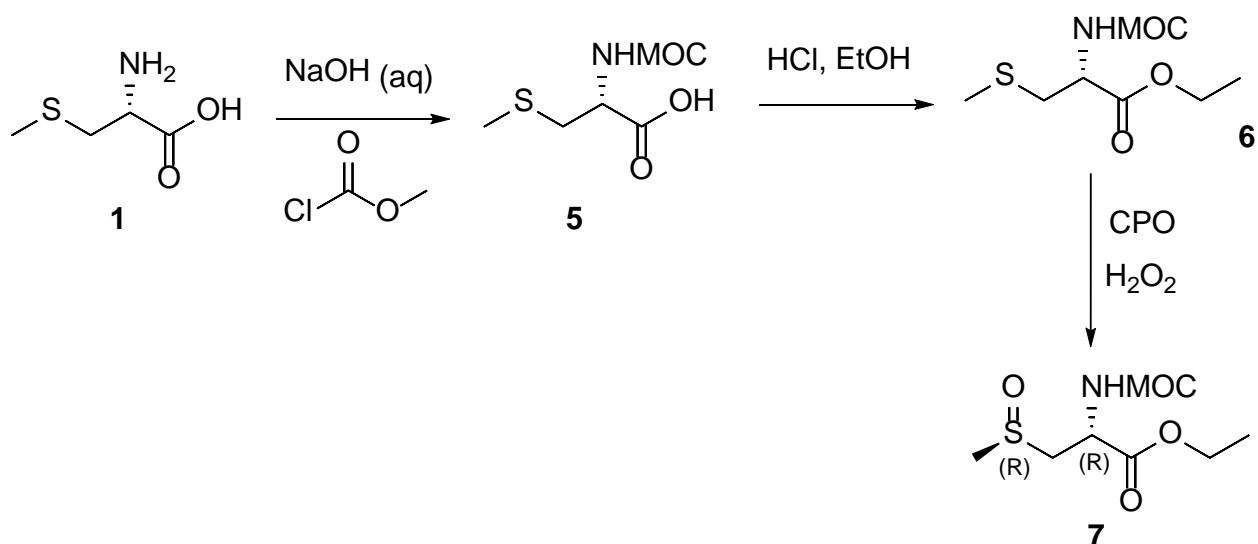


R=Me, Et, Allyl

### Схема 2. Окиснення S-заміщеного-L-цистеїну з використанням iron-dependent oxygenase

Для отримання хіральних органічних сульфоксидів використовують не тільки оксигеназні цільноклітинні системи, як у прикладі вище, а і ізольовані ферменти. Так, зокрема, обробка N-метоксикарбоніл-S-карбоксилатного етилового естеру S-метил-L-цистеїну хлоропероксидазою (CPO) та пероксидом водню приводила до окислення сірки з утворенням (R)-сульфоксиду в помірному та високому діастереомерному надлишку. Г. Холленд з колегами виконали

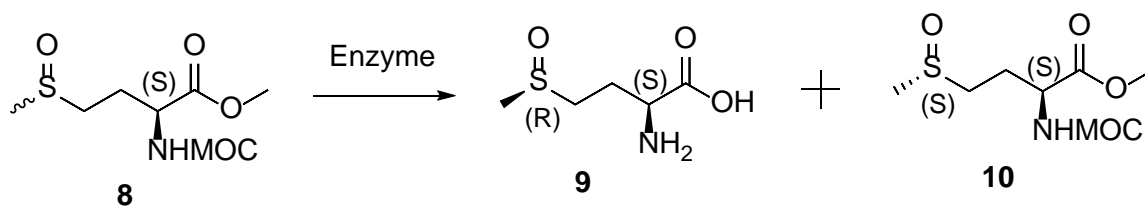
наступну послідовність перетворень для отримання потрібного сульфоксиду: спочатку вони захистили аміногрупу вихідного S-метил-L-цистеїну метоксикарбонілом (MOC), другою стадією була естерифікація, а далі власне проводили енантіоселективне окиснення хлоропероксидазою в середовищі цитратного буферу, використовуючи пероксид водню як окисник. У роботі використовувалися різні субстрати (похідні S-алкіл-L-цистеїну), проте максимальний вихід та діастереомерний надлишок був отриманий для сульфоксиду N-MOC-S-метил-L-цистеїну етилового естеру (вихід – 90%, de – 90%). S-етилловий субстрат також був прийнятним для окиснення, каталізованого CPO, але більші за розміром S-алкільні або S-алкенільні субстрати не підходили<sup>36</sup>.



**Схема 3.** Окиснення етилового естеру N-метоксикарбоніл-S-метил-L-цистеїну з використанням хлоропероксидази.

Крім того, (R, S)- та (S, S)-метіонін сульфоксид отримували з помірним діастереомерним надлишком за допомогою кінетично керованого гідролізу амінокислотного ефіру, каталізованого одним з наступних ферментів:  $\alpha$ -хімотрипсином, протеазою *Aspergillus* sp., субтилізином Carlsberg, ліпазою *Aspergillus*. Вихідну сполуку для ензиматичного розділення можна отримати з L-метіоніну, якщо йти за схемою запропонованою вище, проте на останній стадії провести окиснення пероксидом водню без каталізатора (CPO), тобто отримати рацемат за сульфоксидним хіральним центром. Далі з метилового ефіру

діастереомерного N-МОС-L-метіонін сульфоксиду шляхом стереоселективного гідролізу у фосфатному буфері при каталізі одним з ензимів отримували R-ізомер за сульфоксидом у формі кислоти та S-ізомер, який залишався у формі складного ефіру. Як видно з експериментальних даних, що наведені під схемою реакції, з гідролітичних ферментів, які були успішними у стереоселективному гідролізі цієї діастереомерної пари, субтилізин Карлсберг був найбільш ефективним і реагував з одним з антиподів, утворюючи кислоту, а інший енантіомер залишався у вигляді естеру. Реакція проходить з помірним виходом та високим діастереомерним надлишком. Видалення метилового естеру та N-МОС захисної групи проводили із помірним виходом шляхом рутинного гідролізу з гідроксидом барію, утворюючи відповідні вільні амінокислотні сульфоксиди. У роботі згадується і S-метил-L-цистеїн, як гомолог L-метіоніну та можлива вихідна сполука для отримання відповідного сульфоксиду, проте експериментальна частина зроблена лише для метіоніну<sup>37</sup>.

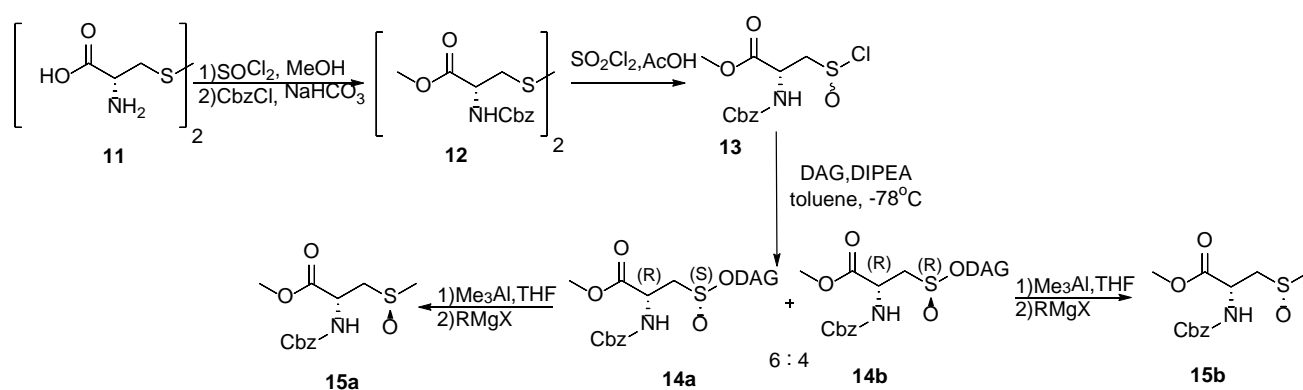


Enzyme	Yield (%)	de (%)	Yield (%)	de (%)
à-Chymotrypsin	42	82	35	80
Aspergillus sp. protease	39	40	46	28
Subtilisin Carlsberg	41	90	38	86
Aspergillus lipase	25	0	58	0

**Схема 4.** Методи окиснення метилового естеру N-метоксикарбоніл- L-метіоніну з використанням ферментів.

Останній із розглянутих методів базується на отриманні DAG-похідної сульфоксиду L-цистеїну (DAG – діацетон-D-глюкоза) у вигляді суміші двох діастереомерів, які надалі були розділені перекристалізацією чи колонковою хроматографією (в залежності від умов). Для початку, з вихідного цистину було отримано метиловий естер, потім бензиловий карбамат аміну, який надалі був

оброблений сульфурил дихлоридом з утворенням сульфініл хлориду з загальним виходом 77%. Конденсація хлорангідриду з DAG давала різні співвідношення діастереомерів в залежності від того, яка комбінація розчинника з основою використовувалася. Найкраща стереоселективність спостерігалася при використанні DIPEA/толуолу для отримання (S)-ізомеру та піридину/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> для синтезу (R)-похідної. Для отримання S-метил сульфоксиду цю похідну було оброблено триметилалюмінієм та метилмагнійбромідом з утворенням захищеної похідної. Проте, авторам не вдалося зняти захисти і отримати відповідну амінокислоту<sup>38</sup>.



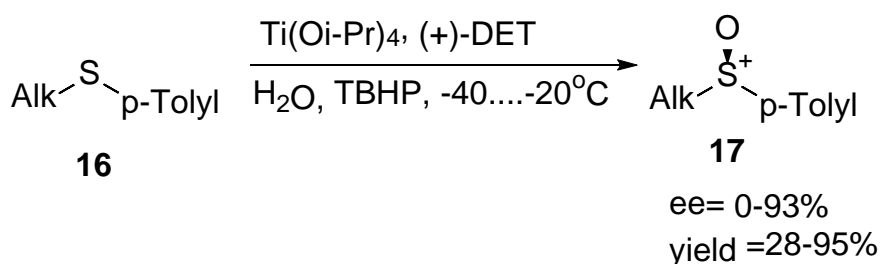
**Схема 5.** Схема отримання (+) та (-)метилового естеру N-карбоксібензилметііну з розділенням похідних діацетон-D-глюкози.

Таким чином, аналізуючи літературні дані, можна зробити висновок, що існуючі стереоселективні методи в більшості випадків є експериментально досить складними та дорогими, оскільки для їх виконання потрібні важкодоступні ферменти. Крім того, більшість ферментів не є універсальними, тобто підходять лише для обмеженого переліку субстратів, і не завжди дають продукти з високим діастереомерним та енантіомерним надлишком. Тому розробка простого стереоселективного методу синтезу оптично активних сульфоксидів S-похідних цистеїну та його аналогів є, безсумнівно, цікавою з точки зору спрощення та здешевлення експериментальних процедур.

## 1.2. Методи стереоселективного окиснення сульфідів до сульфоксидів за допомогою хіральних комплексів на основі ізопропілату титану (IV).

В аспектах стереоселективного окиснення сульфідів, безумовно, ключові позиції посідають хіральні комплекси на основі ізопропілату титану (IV).

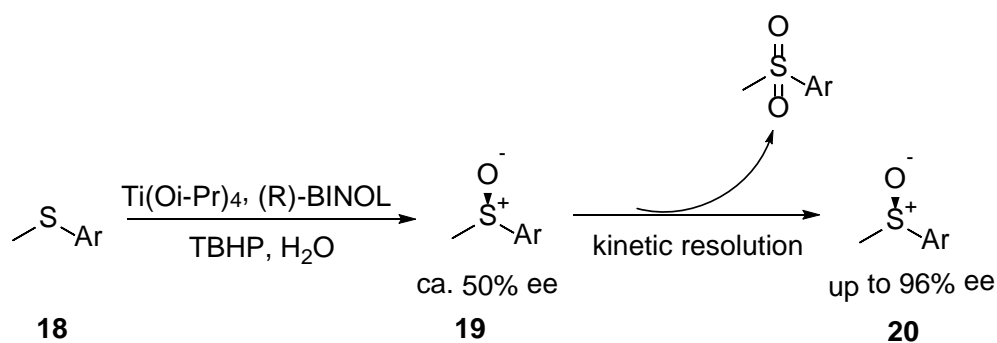
Однією з перших публікацій з даної теми була робота групи Кагана<sup>39</sup>, де було використано систему Шарплеса – ізопропілат титану (IV)/ діетилтарtrat та трет-бутилгідропероксид в якості окисника. Проте, даний метод не знайшов широкого використання через занадто високий діапазон можливих виходів та ee для близьких за структурою субстратів.



Alk = Me, Et, n-Bu. i-Pr, t-Bu

**Схема 6.** Перший літературно описаний метод отримання хіральних сульфоксидів з використанням системи Шарплеса.

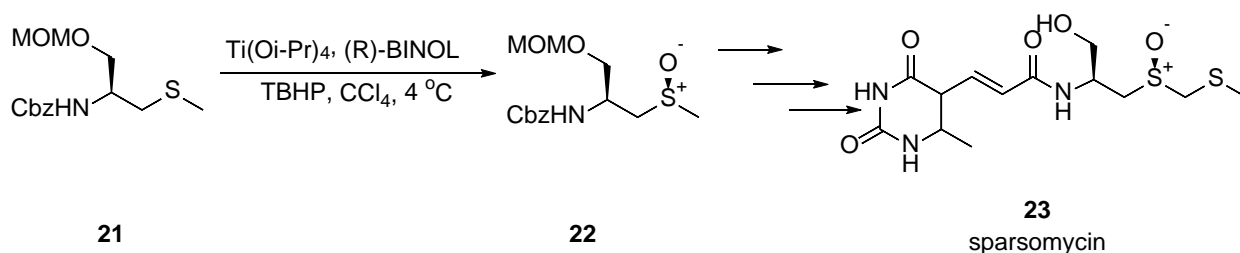
Так, в 1993 році групою Наоку Коматсу<sup>40</sup> було опубліковано роботу, де розглядалось асиметричне окиснення сульфідів системою ізопропілат титану (IV)/ BINOL, з використанням трет-бутилгідропероксиду в якості окисника. Особливо цікавою дану публікацію робить застосоване авторами кінетичне розділення стереоізомерів. Так, якщо початкова суміш мала ee лише близько 50%, то після кінетичного розділення другий стереоізомер сульфоксиду значною мірою окиснювався до сульфону, що дозволяло досягати ee 96%.



Ar = p-tolyl, 2-naphtyl, Ph, p-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

### Схема 7. Окиснення сульфідів модифікованою системою – ізопропілат титану (IV)/ BINOL

Цей метод виявився доволі зручним у використанні, і вже в 1998 році групою Норіюки Накаджими<sup>41</sup> він був застосований для синтезу проміжного хірального сульфоксиду, необхідного для збірки спарсоміцину та спароксиміцинів – антибіотиків, що відносяться до класу інгібіторів синтезу протеїнів. Вони є метаболітами *Streptomyces sparsogenes* та *Streptomyces cuspidosporus* і представляли на той момент величезний інтерес для медичної хімії, оскільки розробка нових антибіотиків на їх основі потенційно дозволила б розробити великий масив антимікробних препаратів. Використання системи ізопропілат титану (IV)/ BINOL дозволило синтезувати проміжну сполуку з прийнятними виходами (68%) та задовільним de (85%), що і дозволило отримати спарсоміцин та його аналоги.



### Схема 8. Використання системи ізопропілат титану (IV)/ BINOL в синтезі спарсоміцину.

Декілька років по тому, в 2003 році, ця ж група порівняла ефективність двох вище згаданих лігандів: DET та BINOL<sup>42</sup>. Результати були доволі очікуваними. Так, для синтезу розглянутого на попередній схемі сульфоксидного інтермедіату система на основі ізопропілату титану (IV)/ DET (окисник третбутилгідропероксид) виявилась непридатною у випадку (+)-DET (вихід 44%, de 24%), а у випадку (-)-DET спостерігались задовільні результати (вихід 86% de 65%). Проте, враховуючи доступність вихідної сполуки (синтезується з цистеїну в декілька стадій) обираючи між більшими виходами, чи більшим de автори концентрують увагу на останньому. Це і аргументувало вибір системи на основі ліганду BINOL для проведення даного синтетичного перетворення.

## Розділ 2. Обговорення експериментальних даних

Проаналізувавши літературні джерела автором було відзначено такі проблеми існуючих методів отримання метіїну:

- 1) висока вартість та відносна недоступність реагентів для ензиматичного окиснення;
- 2) необхідність обережності при роботі з такими лабільними сполуками, як ензими;
- 3) у випадку використання неензиматичних методів отримання метіїну виходи та/чи оптична чистота кінцевого продукту вимагають подальшої оптимізації.

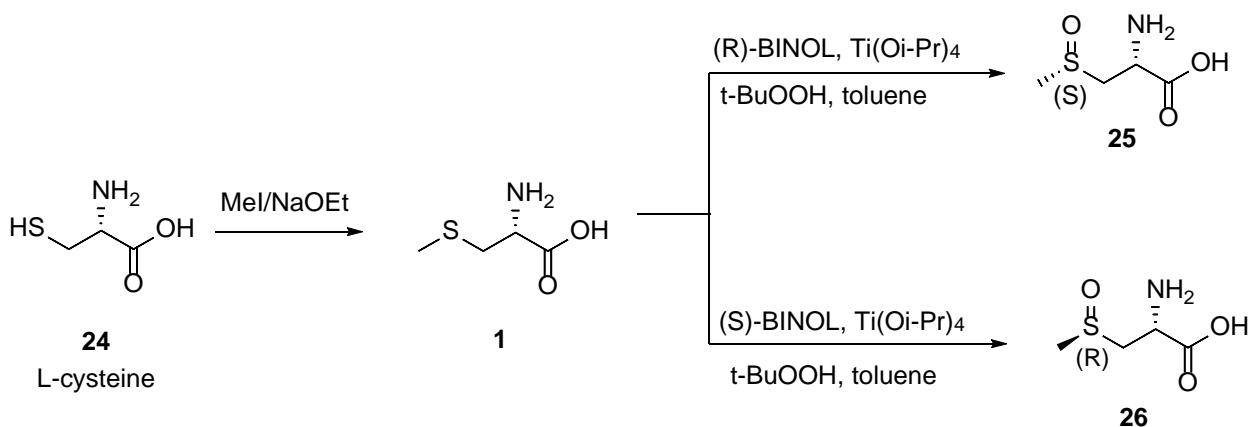
Виходячи з даних проблем необхідними критеріями для оптимізованих методів отримання метіїну є:

- 1) доступність реагентів для стереоселективного окиснення;
- 2) запропонований метод має бути відносно простим у використанні;
- 3) такий метод має давати як мінімум задовільні виходи (враховуючи доступність вихідного цистеїну), та високу оптичну чистоту кінцевого продукту.

Як показує друга частина літературного огляду, комплекси на основі ізопропілату титану (IV) потенційно відповідають як мінімум критеріям 1) та 3), в той час як критерій 2) залишається не до кінця виконаним, проте в набагато меншій мірі, ніж при використанні ензиматичних методів.

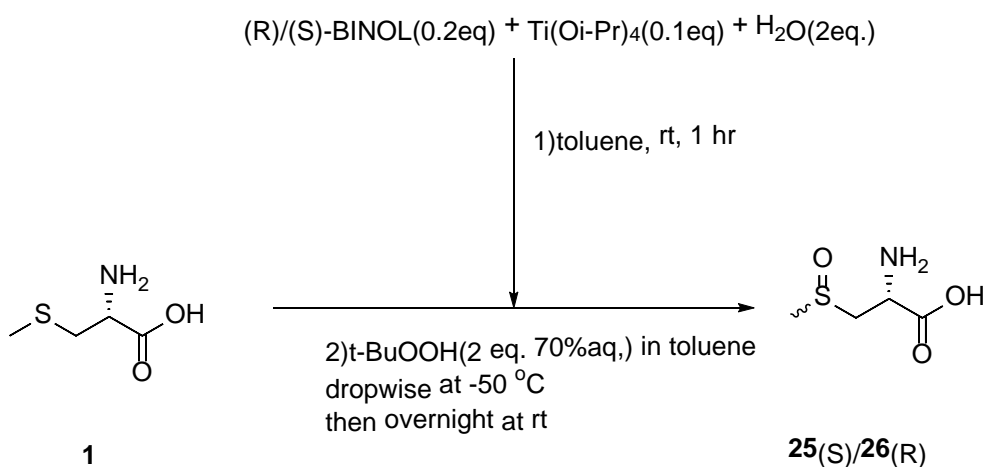
Саме тому, автором було обрано систему на основі ізопропілату титану (IV). Обираючи ліганд для даного комплексу вибір було зроблено на основі існуючої статистики з даного питання. Як уже згадувалось<sup>42</sup> при порівнянні двох ключових варіантів: DET та BINOL, останній дає більшу оптичну чистоту при збереженні задовільного виходу реакції.

Таким чином, було вирішено перевірити варіант, який статистично дає найкращі результати - ізопропілат титану (IV)/BINOL, використовуючи трет-бутилгідропероксид в якості окисника. З цією метою нами було проведено синтез (S,R)- та (R,R)-стереоізомерів метіїну з комерційно доступного L-цистеїну за схемою 9.



**Схема 9.** Використання системи ізопропілат титану (IV)/ BINOL для отримання (+)- та (-)-метіюну з L-цистеїну.

Умови було підбрано на основі попередніх робіт з лише одним нюансом – зниженням температури при прикапуванні трет-бутилгідропероксиду від  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  до  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ , оскільки у випадку попередньо оптимізованих умов<sup>40</sup> замісники в субстратах були стерично більш утруднені (2-нафтил, пара-толіл тощо). Кінцеві умови проведення реакції представлені на схемі 10.



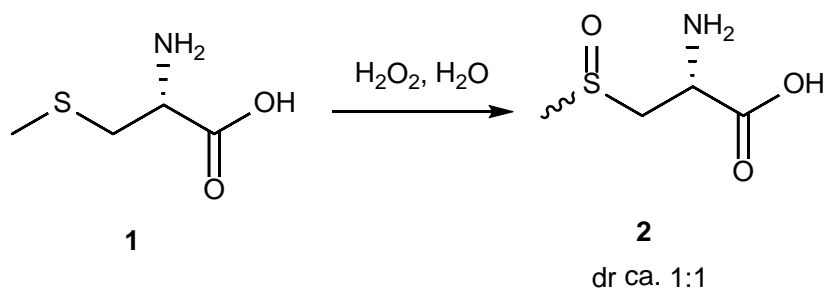
**Схема 10.** Схематичне зображення кінцевих умов окиснення (S)-метил-L-цистеїну системою ізопропілат титану (IV)/ BINOL.

При використанні комплексу з (R)-BINOL було отримано (1R,2S)-ізомер з первинною оптичною чистотою близько 80%. Для її покращення було проведено хроматографічну очистку первинної суміші, в результаті чого вдалося виділити кінцеву речовину з виходом 82% та оптичною чистотою 95+%.

При використанні комплексу з (S)-BINOL було отримано (1R,2R)-ізомер з первинною оптичною чистотою також близько 80%. При подальшій очистці

вдалося виділити кінцеву речовину з оптичною чистотою 95+%, але з виходом 70%. Для пояснення даної відмінності недостатньо отриманих в даній роботі фактів. Для цього необхідним є проведення подальших досліджень з використанням даної каталітичної системи на споріднених субстратах.

Проте, для перевірки можливості хіральної індукції з присутнього в молекулі L-цистеїну хіального центру нами було проведено експеримент окиснення за відсутності хіального каталізатору за схемою 11:



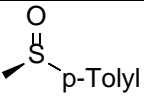

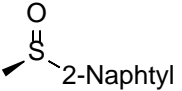
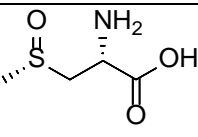
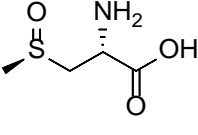
**Схема 11.** Окиснення S-метил-L-цистеїну пероксидом водню для перевірки літературних даних щодо відсутності хіральної індукції.

В результаті було отримано суміш діастереомерів у приблизному співвідношенні 1:1. Даний факт можна інтерпретувати як аргумент на користь відсутності хіральної індукції альфа-амінокислотним центром. Проте, незважаючи на це, даних все одно занадто мало для конкретного ствердження на користь будь-якого з пояснень і дослідження з даної теми, можливо, потребують подальшого продовження з метою поглиблення розуміння всіх аспектів таких процесів.

Структура продуктів була підтверджена методами ЯМР-спектроскопії та хромато-мас спектрометрії. Так в спектрі  $^1\text{H}$  ЯМР спостерігались хімічні зсуви, що відповідають діастереотопним протонам метиленової ланки (мультиплети при 3,2 та 3,4 м.ч.), метиловий протон  $\text{CH}_3\text{S}$  групи при 4,2 м.ч. Протони  $\text{CH}_3\text{S}(\text{O})$  групи спостерігались як синглет при 2,75 м.ч. (в вихідній сполуці при 1,58 м.ч.). Форма сигналу (один симетричний синглет) вказує на утворення індивідуального діастереомеру з повним збереженням конфігурації на альфа-амінокислотному центрі та зі створенням нового хіального центру на атомі Сульфуру. Дані  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектроскопії підтверджують перераховані вище факти (роздільно

спостерігаються 4 сигнали). Висока чистота отриманих даним методом сполук була також підтверджена методом LCMS (метод йонізації ESI-AP). Так на хроматограмі спостерігався лише один пік правильної форми, а в мас-спектрі спостерігався молекулярний йон +1  $[M+H]^+=152$ , та фрагментний йон з масою 88, що відповідає відщепленню  $CH_3S(O)$  від початкової молекули.

Також автором було порівняно результати проведення реакції за даних умов з попередніми даними для споріднених сполук. Для зручності аналізу результати в порівнянні з попередніми умовами представлено в таблиці 1. Виходячи з них, можна зробити висновок, що оптимізація умов проведення реакції асиметричного окиснення сульфідів до сульфоксидів шляхом зниження температури прикапування трет-бутилгідропероксиду пройшла успішно і призвела до хороших виходів та відмінної оптичної чистоти продукту після проведеної очистки.

Сполук	Розчинник	Температура прикапування ТВНР, °С	Вихід, %	Оптична чистота, %
	тетрахлорметан	0	67	93
	толуол	-20	86	63
	толуол	-20	67	56
	толуол	-50	82 (після очищення)	95 (після очищення)
	толуол	-50	70 (після очищення)	95 (після очищення)

**Таблиця 1.** Результати проведення реакції окиснення системою ізопропілат титану (IV)/ BINOL за попередніх умов та за оптимізованих в даній роботі.

Також нами проведено порівняльний аналіз з іншими методами синтезу метііну. Вхідні дані для нього підсумовано в таблиці 2.

Умови реакції	Вихід,% (ізомер)	Оптична чистота,% (ізомер)
Fe (II) / $\alpha$ -кетоглутарат-залежна діоксигеназа	79(SR)	88(SR)
Хлоропероксидаза/цитратний буфер/пероксид водню	90(RR)	90(RR)
Отримання DAG-похідної сульфоксиду L- цистеїну з подальшим розділенням	60(SR) 60(RR)	95(SR) 95(RR)
Ізопропілат титану (IV) / BINOL / трет- бутилгідропероксид	82(SR) 70(RR)	95(SR) 95(RR)

**Таблиця 2.** Результати проведення реакції отримання (+)/(-)-метііну за попередніх умов та за оптимізованих в даній роботі.

Можна побачити, що виходи та оптична чистота при проведенні окиснення за запропонованим в даній роботі методом є найбільш оптимальними серед зазначених в таблиці 2.

### Розділ 3. Експериментальна частина

Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$  записували у розчинах сполук в  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{D}_2\text{O}$  на спектрометрі з частотою 400 МГц при температурі навколишнього середовища. Хімічні зсуви  $\delta$  (м.ч.) відносяться до TMS ( $\delta = 0,00$  м.ч.), як внутрішнього стандарту. Колонкову хроматографію виконували на силікагелі 60 (70-230 меш) з використанням зазначених елюентів. Оптичне обертання вимірювали на поляриметрі 241 Perkin-Elmer (D лінія натрію при  $20^\circ\text{C}$ ). Хід реакцій відстежували за допомогою аналітичної тонкошарової хроматографії (ТШХ) на скляних пластинах силікагелю 60 F254 (Merck, Дармштадт, Німеччина), а результати візуалізували за допомогою анісового альдегіду або УФ. Чистоту всіх сполук перевіряли за допомогою тонкошарової хроматографії та за спектрами ЯМР. HPLC-аналіз проводили на колонці Chiralpak OD-3 (гексан: IPA: MeOH = 95: 2,5: 2,5), швидкість потоку = 0,6 мл / хв,  $k = 210$  нм).

**S-метил-L-цистеїн (R).** L-цистеїн (2,42 г, 0,02 моль) суспендували в абсолютному етанолі (60 мл) і при охолодженні додавали металічний натрій (1,84 г, 0,08 моль). Перемішували протягом 30 хв, а потім додавали метил йодид (1,4 мл, 0,022 моль). Температуру підвищували до кімнатної і реакційну суміш перемішували ще протягом 30 хв. Потім додавали воду до розчинення осаду і підкислення розчину до рН 5. До суміші додавали діетиловий етер і залишали в холодильнику на ніч. Осаджений S-метилцистеїн відфільтровували, промивали діетиловим етером на фільтрі. Вихід 2,4 г, 90%. Температура плавлення  $245\text{-}250^\circ\text{C}$  (реф.<sup>3</sup> Тп.  $245^\circ\text{C}$ ).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -34.3$  ( $c=1$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ) (реф.<sup>3</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -30.0$  ( $c=1.5$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ )).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.58 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2.46 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ); 2.51 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ); 3.38 (m, 1H, CH).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125.6 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  14.9, 34.8, 53.5, 173.5.

**Окиснення S-метил-L-цистеїну перекисом водню до (S+R) / (R+R).** S-метил-L-цистеїн (2,7 г) розчинили у воді (6 мл) і при перемішуванні по краплях додали 30% розчин перекису водню (3 мл). Реакційну суміш перемішували при  $25^\circ\text{C}$  протягом 12 годин. Потім реакційну суміш випаровували і залишок перекристалізували з водного етанолу. HPLC та ЯМР показали, що безбарвний кристалічний продукт являє собою суміш (S, R) - та (R, R) - діастереомерів у

співвідношенні 1: 1. Вихід 87%. Тп. 166 °С (реф.<sup>43</sup> Тп. 167–168 °С). <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 2.74 (s) + 2.75 (s) (3H, CH<sub>3</sub>), 3.19 (m) + 3.33 (m) + 3.40 (m) (2H, CCH<sub>2</sub>), 4.13 (m) + 4.18 (m) (1H, CH). MS m/z 152 [(M+1)]<sup>+</sup>, C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>3</sub>S.

**(R, S)-S-метилцистеїн сульфоксид [(+)-метіїн].** До розчину (R) -бінафтолу (1 г, 0,0035 моль) у сухому толуолі (30 мл) при кімнатній температурі по краплях додавали ізопропілат титану (IV) (0,5 мл, 0,00178 моль) та воду (0,65 мл, 0,035 моль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години, потім додавали метилцистеїн (2,4 г, 0,0178 моль). Суміш охолоджували до –50 ° С і по краплях додавали трет-бутилгідропероксид (4,9 мл, 0,035 моль, 70% водний розчин) у 10 мл толуолу. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Потім суміш упарювали, залишок розчиняли у воді і фільтрували. Розчинник упарювали, залишок розчиняли в дихлорметані і кип'ятили із зворотним холодильником до утворення осаду. Осад відфільтровували, промивали на фільтрі дихлорметаном. Потім очищали за допомогою колонкової хроматографії (елюенти ацетонітрил – вода 2 : 1) і отримали тверду речовину з 95% ee. Вихід 2,2 г, 82%. Тп. 160–165 °С (з розкладом), реф.<sup>44</sup> Тп. 160–165 °С (з розкладом).  $[\alpha]_D^{20} = +118$  (c=1.0, H<sub>2</sub>O), реф.<sup>44</sup>  $[\alpha]_D^{20} = +125.8$  (c=2.0, H<sub>2</sub>O). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 2.72 (s, 3H), 3.14 (dd, J = 13.87, 7.73 Гц, 1H), 3.37 (dd, J = 13.93, 5.98 Гц, 1H), 4.18 (dd, J = 7.70, 6.05 Гц, 1H). <sup>13</sup>C ЯМР (125 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 33.43, 52.01, 63.93, 168.96. ESI-MS, m/z = 152 [M+H]<sup>+</sup>.

**(R, R)-S-метилцистеїн сульфоксид [(-)-метіїн].** (S)-бінафтол (1 г, 0,0035 моль) розчинили в 30 мл абсолютного толуолу. Потім по краплях при кімнатній температурі додавали 0,5 мл ізопропілату титану (IV) (0,00178 моль) та 0,65 мл води (0,035 моль). Суміш перемішували протягом 1 години, потім додали 2,4 г S-метилцистеїну (0,0178 моль). Охолодили до –50 ° С і прикапали розчин 4,9 мл 70%-вого трет-бутилгідропероксиду (0,035 моль) у толуолі (10 мл). Перемішували протягом 12 год при кімнатній температурі, розчинник випаровували, залишок розчиняли у воді і фільтрували. Воду упарювали, залишок розчиняли в дихлорметані і кип'ятили. Осад відфільтровували, промивали на фільтрі дихлорметаном і додатково очищали за допомогою препаративної хроматографії

(елюенти ацетонітрил-вода 2 : 1), отримуючи кристалічний (-)-метіїн (вихід 70%, 95% ee). Тп. 168–175 °С (з розкладом), реф.<sup>44</sup> Тп. 165–170 °С (з розкладом).  $[\alpha]_D^{20} = -126.3$  (c=1.0, H<sub>2</sub>O), реф.<sup>44</sup>  $[\alpha]_D^{20} = -110$  (c=1.0, H<sub>2</sub>O). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  2.62 (s, 3H), 3.13 (dd, J = 14.0, 8.0 Гц, 1H), 3.22 (dd, J = 14.0, 6.0 Гц, 1H), 4.18 (dd, J = 8.0, 6.0 Гц, 1H). <sup>13</sup>C NMR (125 МГц, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  40.2 (CH<sub>3</sub>); 53.3 (CH); 56.1 (CH<sub>2</sub>); 175.5 (CO<sub>2</sub>H).

## Висновки

1. В результаті даної роботи було розроблено метод стереоселективного окиснення мультиграмових кількостей S-метил-L-цистеїну до (+)- та (-)-метіїну за допомогою хірального комплексу на основі ізопропілату титану (IV) та (R)/(S)-BINOL з використанням трет-бутилгідропероксиду в якості окисника.

2. Проведено порівняльний аналіз з попередніми методами синтезу (+)- та (-)-метіїну за такими параметрами: вихід продукту реакції (%) та оптична чистота продукту (%), в результаті чого можна зробити висновок про відносно високі показники для розробленого нами методу, порівняно з попередніми прикладами.

3. Проведено порівняльний аналіз з іншими методами синтезу хіральних сульфоксидів з використанням хіральних комплексів на основі ізопропілату титану (IV) за такими параметрами: вихід продукту реакції (%), оптична чистота продукту (%), розчинник, температура прикапування трет-бутилгідропероксиду. В результаті цього можна зробити висновок, що толуол є оптимальним розчинником для даного процесу, а виходячи з фактичних експериментальних даних можна підсумувати, що оптимізація шляхом зниження температури прикапування трет-бутилгідропероксиду пройшла вдало і призвела до збільшення оптичної чистоти та виходу продукту.

## Список використаних джерел

- (1) Rose, P.; Moore, P. K.; Whiteman, M.; Zhu, Y. Z. An Appraisal of Developments in Allium Sulfur Chemistry: Expanding the Pharmacopeia of Garlic. *Molecules* **2019**, *24* (21), 1–17.
- (2) Rose, P.; Whiteman, M.; Moore, K.; Zhun, Y. Allium : The Chemistry of Potential Therapeutic Agents. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 351–368.
- (3) Morris, C. J.; Thompson, J. F. The Identification of (+)-S-Methyl-L-Cysteine Sulfoxide in Plants. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 1605–1608.
- (4) Marks, H. S.; Hilaon, J. A.; Leichtweis, H. C.; Stoewsand, G. S. S-Methylcysteine Sulfoxide in Brassica Vegetables and Formation of Methyl Methanethiosulfinate from Brussels Sprouts. *J. Agric. Food Chem.* **1992**, 2098–2101.
- (5) Krest, I.; Glodek, J.; Keusgen, M. Cysteine Sulfoxides and Alliinase Activity of Some Allium Species. *J. Agric. Food Chem.* **2000**, *48* (8), 3753–3760.
- (6) Block, E. The Chemistry of Garlic and Onions. *Sci. Am.* **1985**, *252* (3), 114–119.
- (7) Block, E.; Saleem Ahmad; Catalfamo, J. L.; Mahendra, Jain K.; Apitz Castrozd. Antithrombotic Organosulfur Compounds from Garlic: Structural, Mechanistic, and Synthetic Studies. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108* (2), 1952–1954.
- (8) Davenport, D. M.; Wargovich, M. J. Modulation of Cytochrome P450 Enzymes by Organosulfur Compounds from Garlic. *Food Chem. Toxicol.* **2005**, *43* (12), 1753–1762.
- (9) Lii, C. K.; Tsai, C. W.; Wu, C. C. Garlic Allyl Sulfides Display Differential Modulation of Rat Cytochrome P450 2B1 and the Placental Form Glutathione S-Transferase in Various Organs. *J. Agric. Food Chem.* **2006**, *54* (14), 5191–5196.
- (10) Stoewsand, G. S. Bioactive Organosulfur Phytochemicals in Brassica Oleracea Vegetables-A Review. *Food Chem. Toxicol.* **1995**, *33* (6), 537–543.
- (11) Angela Becker, Werner Schuphan. Ein Beitrag zur Biogenese und Biochemie Antimikrobiell Wirkender Ätherischer Öle der Küchenzwiebel (*Allium Cepa* L.). *Qualitas Plantarum* **1975**, *25*, 107–169.
- (12) Kristensen, I.; Larsen, P. O.; Sørensen, H. Free Amino Acids and  $\gamma$ -

Glutamyl Peptides in Seeds of *Fagus Silvatica*. *Phytochemistry* **1974**, *13* (12), 2803–2811.

(13) Alabran, D. M.; Mabrouk, A. F. Carrot Flavor. Sugars and Free Nitrogenous Compounds in Fresh Carrots. *J. Agric. Food Chem.* **1973**, *21* (2), 205–208.

(14) Bielinska-Czarnecka, M. Ninhydrin- reacting Substances from Apple Spurs. *J. Sci. Food Agric.* **1963**, *14* (7), 527–528.

(15) Mc Kee, H. S.; Urbach, G. E. The Physiology of Growth in Apple Fruits: V. Soluble Nitrogen Constituents. *Aust. J. Biol. Sci.* **1953**, *6* (3), 369–378.

(16) Steward, F. C.; Hulme, A. C.; Freiberg, S. R.; Hegarty, M. P.; Pollard, J. K.; Rabson, R.; Barr, R. A. Physiological Investigations on the Banana Plant: With Nine Figures in the Text. *Ann. Bot.* **1960**, *24* (1), 83–87.

(17) Lancaster, J. E.; Shaw, M. L.; Walton, E. F. S-Alk(En)YL-L-Cysteine Sulfoxides, Alliinase and Aroma in *Leucocoryne*. *Phytochemistry*. **2000**, *55* (2), 127–130.

(18) Keusgen, M.; Jünger, M.; Krest, I.; Schöning, M. J. Development of a Biosensor Specific for Cysteine Sulfoxides. *Biosens. Bioelectron.* **2003**, *18* (5–6), 805–812.

(19) Adetumbi, M. A.; Lau, B. H. S. *Allium sativum* (Garlic) - A Natural Antibiotic. *Med. Hypotheses.* **1983**, *12* (3), 227–237.

(20) Lawson, L. D. Bioactive Organosulfur Compounds of Garlic and Garlic Products Role in Reducing Blood Lipids Human Medicinal Agents from Plants. *ACS Symposium Series* **1993**, *534* (21), 306–330.

(21) Helen, A.; Krishnakumar, K.; Vijayammal, P. L.; Augusti, K. T. A Comparative Study of Antioxidants S-Allyl Cysteine Sulfoxide and Vitamin E on the Damages Induced by Nicotine in Rats. *Pharmacology* **2003**, *67*, 113–117.

(22) Kim, K. M.; Chun, S. B.; Koo, M. S.; Choi, W. J.; Kim, T. W.; Kwon, Y. G.; Chung, H. T.; Billiar, T. R.; Kim, Y. M. Differential Regulation of NO Availability from Macrophages and Endothelial Cells by the Garlic Component S-Allyl Cysteine. *Free Radic. Biol. Med.* **2001**, *30* (7), 747–756.

(23) Augusti, K. T.; Sheela, C. G. Antiperoxide Effect of S-Allyl Cysteine

Sulfoxide, an Insulin Secretagogue, in Diabetic Rats. *Experientia* **1996**, 52 (2), 115–119.

(24) Kanwar, T.; Roy, A.; Prasad, P. Management of Diabetes and Complication: Herbal Therapies. *UK J. Pharm. Biosci.* **2017**, 5, 51–59.

(25) Komatsu, W.; Miura, Y.; Yagasaki, K. Suppression of Hypercholesterolemia in Hepatoma-Bearing Rats by Cabbage Extract and Its Component, S-Methyl-L-Cysteine Sulfoxide. *Lipids* **1998**, 33 (5), 499–503.

(26) Hitokoto, H.; Morozumi, S.; Wauke, T.; Sakai, S.; Kurata, H. Fungal Contamination and Mycotoxin Detection of Powdered Herbal Drugs. *Appl. Environ. Microbiol.* **1978**, 36 (2), 252–256.

(27) Harris, J. C.; Plummer, S.; Turner, M. P.; Lloyd, D. The Microaerophilic Flagellate *Giardia Intestinalis*: *Allium Sativum* (Garlic) Is an Effective Antigiardial. *Microbiology* **2000**, 146 (12), 3119–3127.

(28) Gao, J.; Yin, D.; Yao, Y.; Williams, T. D.; Squier, T. C. Progressive Decline in the Ability of Calmodulin Isolated from Aged Brain to Activate the Plasma Membrane Ca-ATPase. *Biochemistry* **1998**, 37 (26), 9536–9548.

(29) Hasselgren, R. A. N.; Hedenstro, H.; Ro, K. Effect of Esomeprazole 40 Mg vs Omeprazole 40 mg on 24-Hour Intra gastric pH in Patients with Symptoms of Gastroesophageal Reflux Disease. *Digestive Diseases and Sciences* **2002**, 47 (5), 954–958.

(30) Shen, C.; Parkin, K. L. In Vitro Biogenesis of Pure Thiosulfinates and Propanethial-S-Oxide. *J. Agric. Food Chem.* **2000**, 48 (12), 6254–6260.

(31) Loginova, I. V.; Rubtsova, S. A.; Kuchin, A. V. Oxidation by Chlorine Dioxide of Methionine and Cysteine Derivatives to Sulfoxides. *Chem. Nat. Compd.* **2008**, 44 (6), 752–754.

(32) Wojaczyńska, E.; Wojaczyński, J. Enantioselective Synthesis of Sulfoxides: 2000-2009. *Chem. Rev.* **2010**, 110 (7), 4303–4356.

(33) Holland, H. L. Biotransformation of Organic Sulfides. *Nat. Prod. Rep.* **2001**, 18 (2), 171–181.

(34) Bornscheuer, U. T.; Huisman, G. W.; Kazlauskas, R. J.; Lutz, S.; Moore, J.

C.; Robins, K. Engineering the Third Wave of Biocatalysis. *Nature* **2012**, *485* (7397), 185–194.

(35) Hibi, M.; Kawashima, T.; Yajima, H.; Smirnov, S. V.; Kodera, T.; Sugiyama, M.; Shimizu, S.; Yokozeki, K.; Ogawa, J. Enzymatic Synthesis of Chiral Amino Acid Sulfoxides by Fe(II)/ $\alpha$ -Ketoglutarate-Dependent Dioxygenase. *Tetrahedron Asymmetry* **2013**, *24* (17), 990–994.

(36) Holland, H. L.; Brown, F. M.; Johnson, D. V.; Kerridge, A.; Mayne, B.; Turner, C. D.; van Vliet, A. J. Biocatalytic Oxidation of S-Alkylcysteine Derivatives by Chloroperoxidase and Beauveria Species. *J. Mol. Catal. - B Enzym.* **2002**, *17* (6), 249–256.

(37) Holland, H. L.; Brown, F. M.; Lozada, D.; Mayne, B.; Szerminski, W. R.; Van Vliet, A. J. Chloroperoxidase-Catalyzed Oxidation of Methionine Derivatives. *Can. J. Chem.* **2002**, *80* (6), 633–639.

(38) Guerrero de la Rosa, V.; Ordóez, M.; Llera, J. M. Asymmetric Synthesis of Both Diastereomers of Protected S-Methyl-L-Cysteine and S-n-Propyl-L-Cysteine Sulphoxides. *Tetrahedron Asymmetry* **2001**, *12* (11), 1615–1620.

(39) Philippe Pitchen and Henri B. Kagan. An efficient asymmetric oxidation of sulfides to sulfoxides. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25* (10), 1049-1052.

(40) Komatsu, N.; Hashizume, M.; Sugita, T.; Uemura, S. Catalytic Asymmetric Oxidation of Sulfides to Sulfoxides with Tert-Butyl Hydroperoxide Using Binaphthol as a Chiral Auxiliary. *J. Org. Chem.* **1993**, *58* (17), 4529–4533.

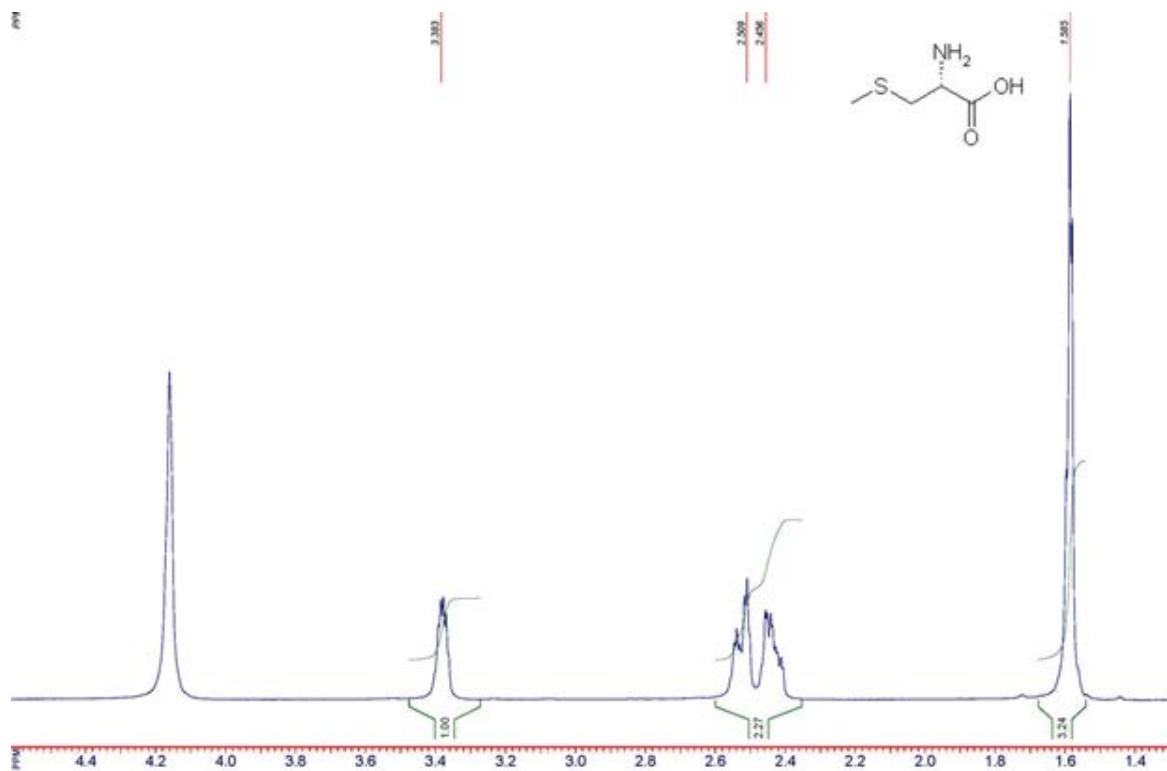
(41) Nakajima, N.; Enomoto, T.; Matsuura, N.; Ubukata, M. Synthesis and Morphological Reversion Activity on Src(Ts)NRK Cells of Pyrimidinylpropanamide Antibiotics, Sparsomycin, Sparoxomycin A1, A2, and Their Analogues. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **1998**, *8* (23), 3331–3334.

(42) Nakajima, N.; Enomoto, T.; Watanabe, T.; Matsuura, N.; Ubukata, M. Synthesis and Activity of Pyrimidinylpropenamide Antibiotics: The Alkyl Analogues of Sparsomycin. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2003**, *67* (12), 2556–2566.

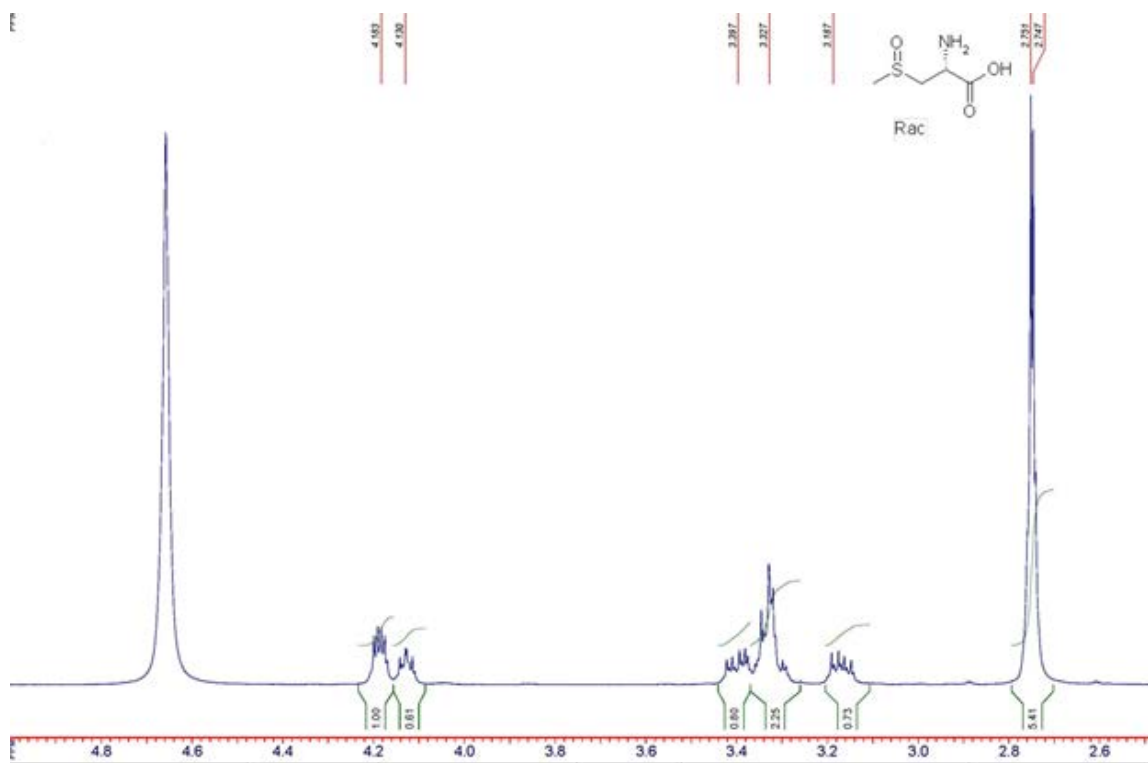
(43) Synge, R. L. M.; Wood, J. C. (+)-(S-Methyl-L-Cysteine S-Oxide) in Cabbage. *Biochem. J.* **1956**, *64*, 252–259.

(44) Meese, C.; Specht, D.; Hofmann, U. Syntheses of Metabolites of S-Carboxymethyl-L-Cysteine and S-Methyl-L-Cysteine and of Some Isotopically Labelled ( $^2\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ) Analogues. *Arch. Pharm.* **1990**, 323, 957–965.

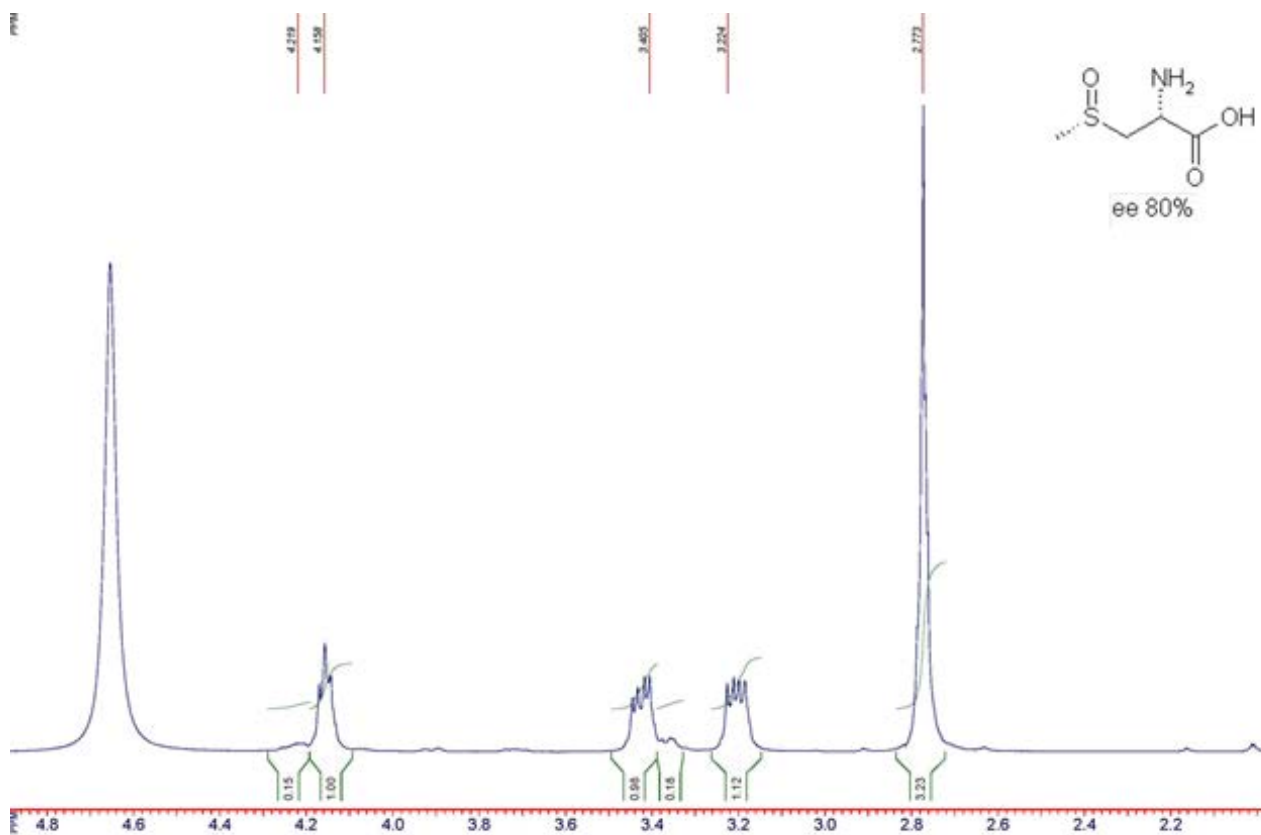
### Додатки



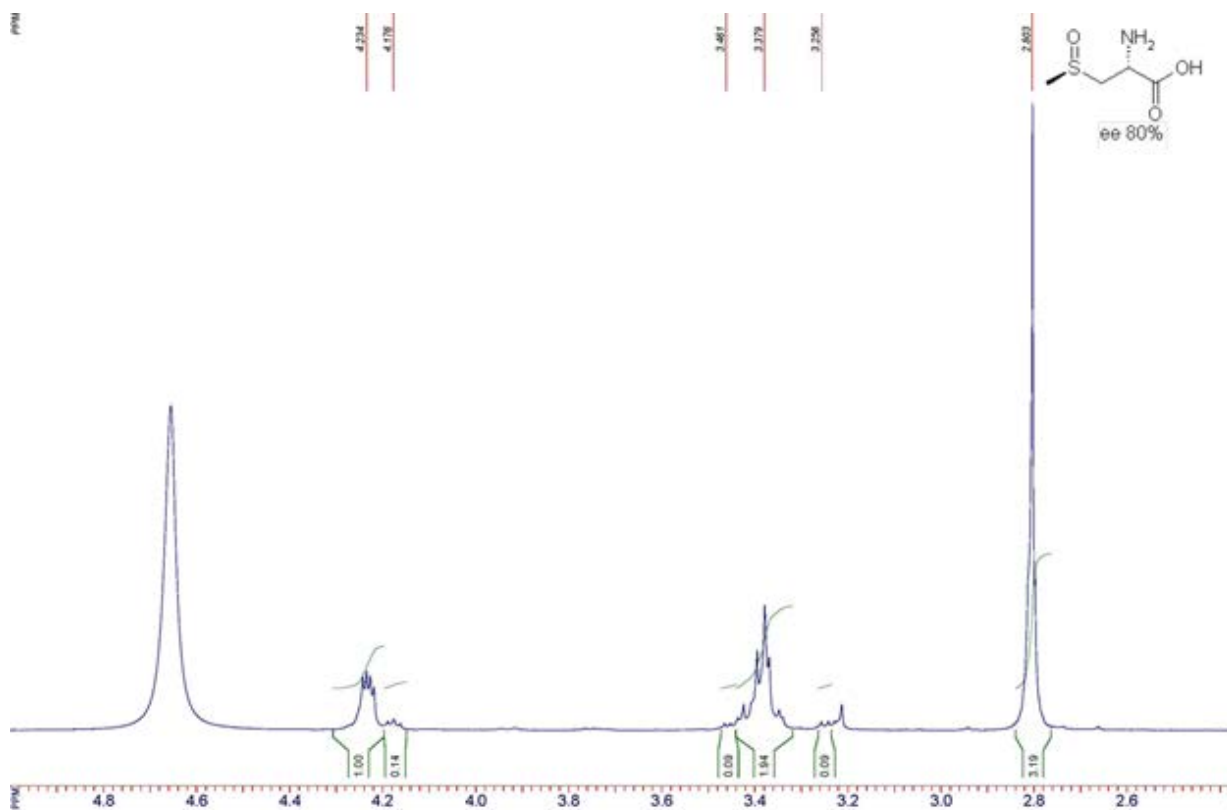
Додаток 1. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР S-метил-L-цистеїну (400МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ )



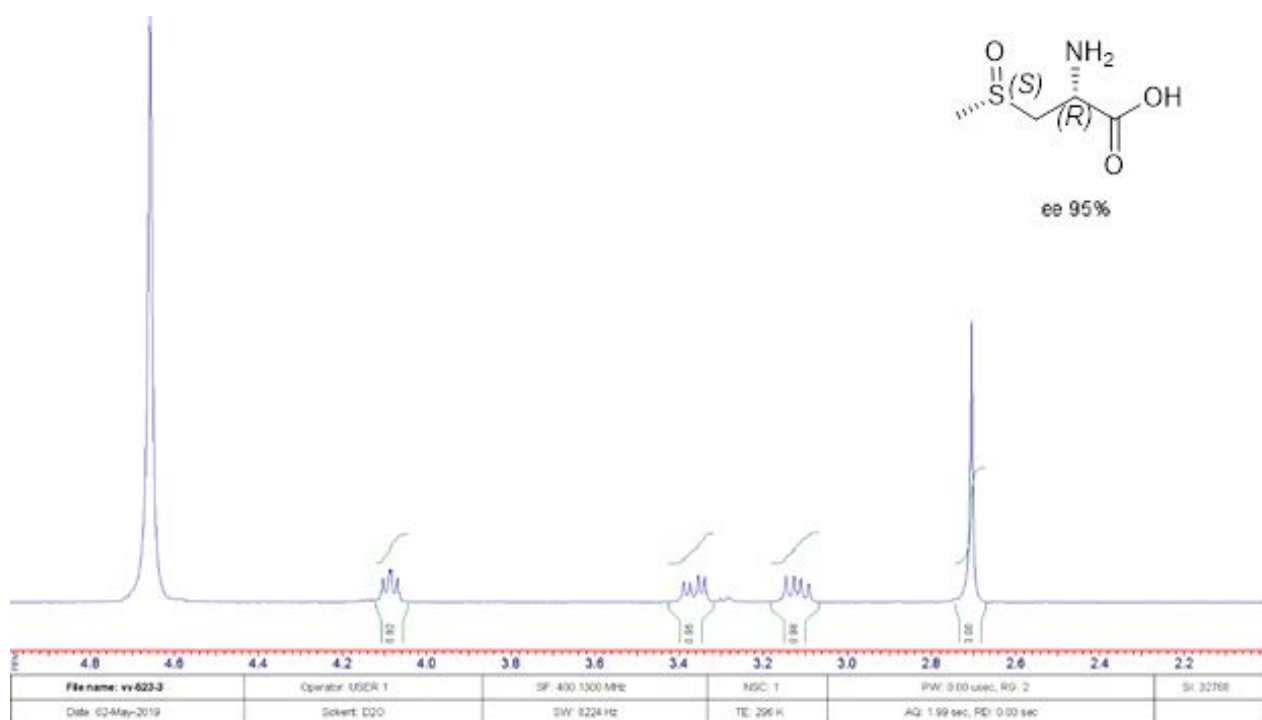
Додаток 2. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (R,S/R)-S-метилцистеїн сульфоксиду (400МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ )



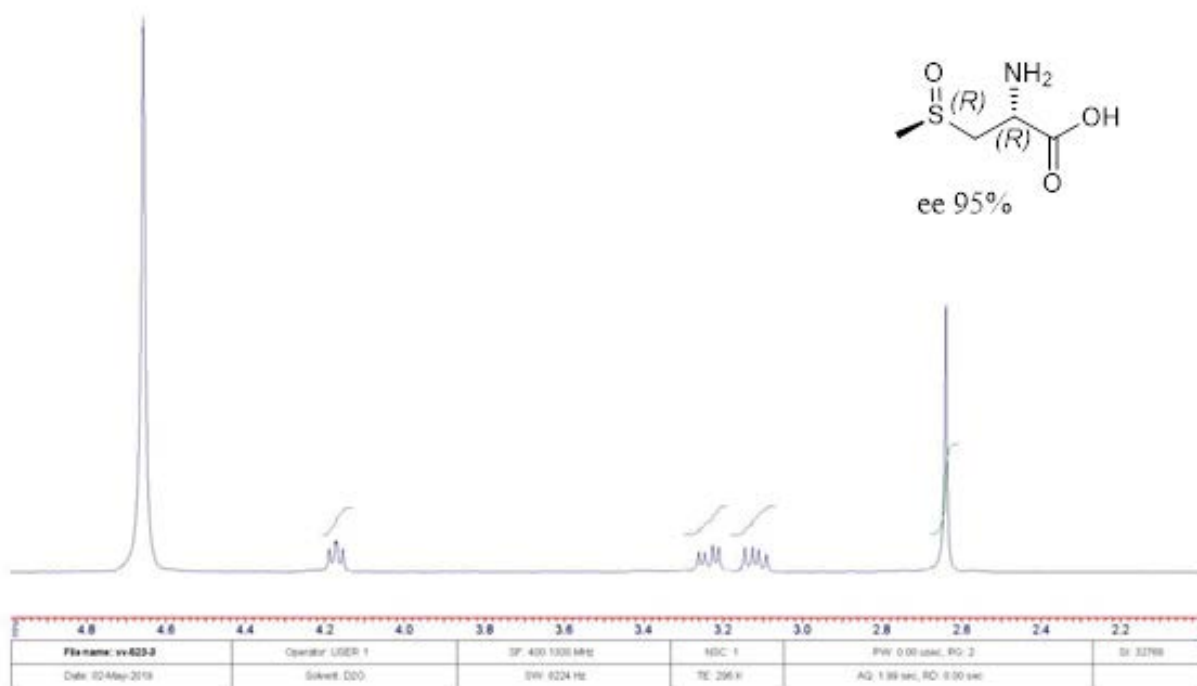
Додаток 3. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (R, S)-S-метилцистеїн сульфоксиду (400МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ )



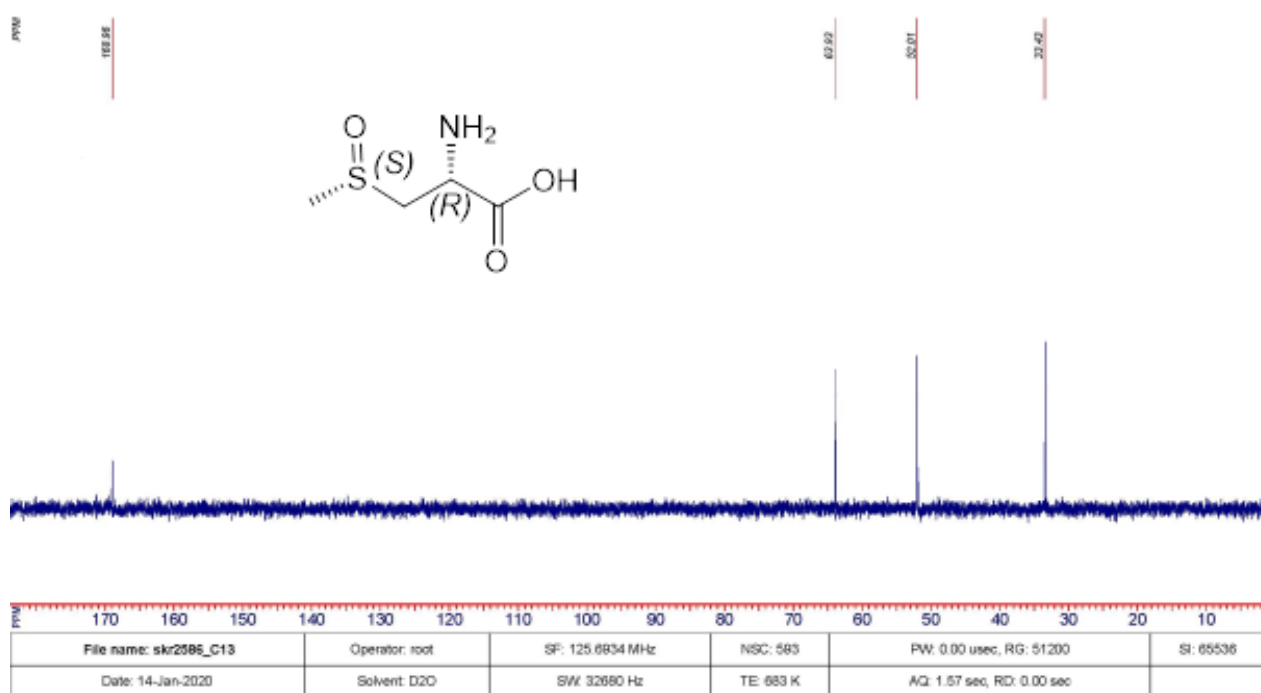
Додаток 4. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (R,R)-S-метилцистеїн сульфоксиду (400МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ )



Додаток 5. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (R, S)-S-метилцистеїн сульфоксиду (400МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ )

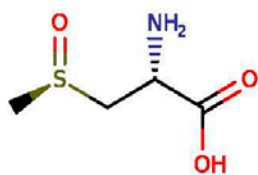


Додаток 6. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (R,R)-S-метилцистеїн сульфоксиду (400МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ )



Додаток 7. Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (R, S)-S-метилцистеїн сульфоксиду (400МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ )

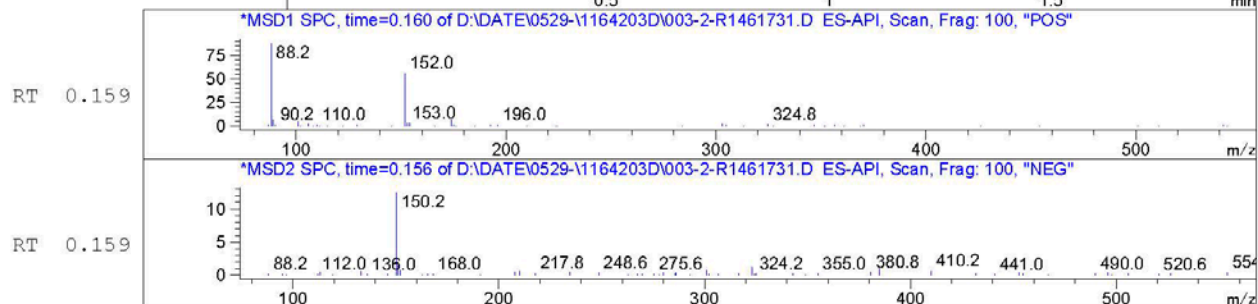
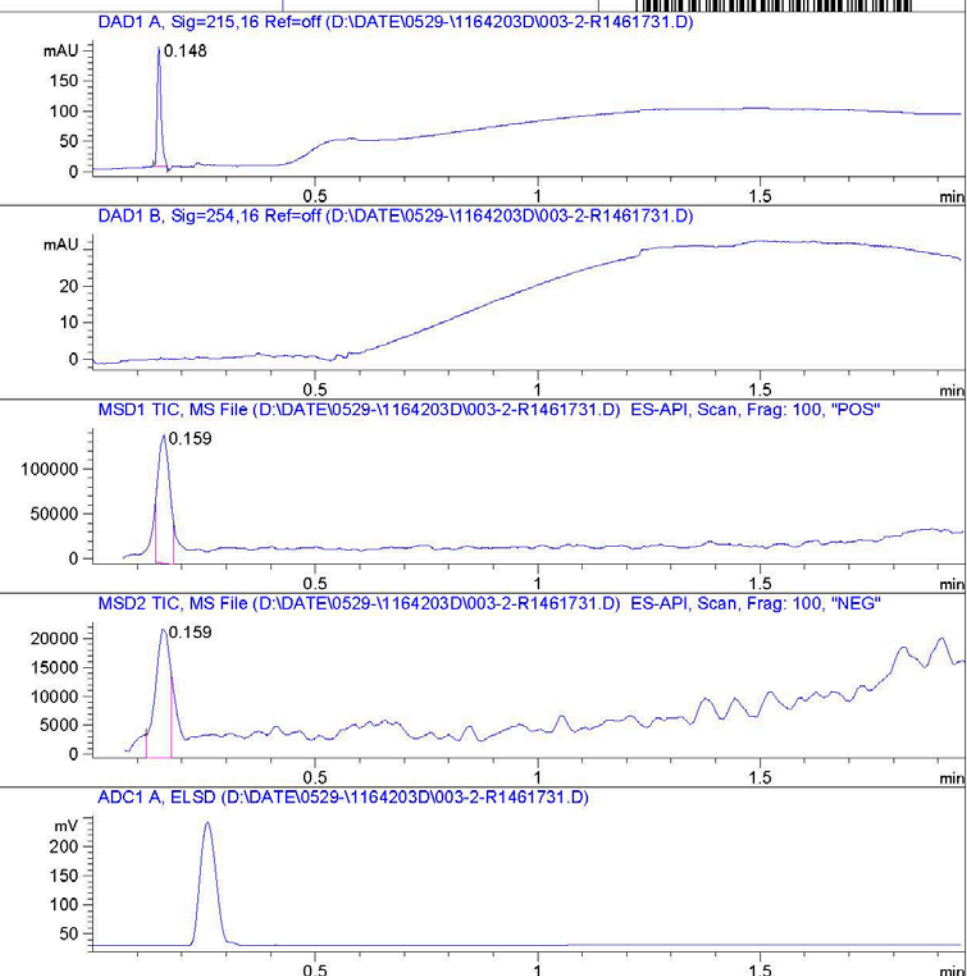
MaxPeak: 100.00%  
Ret\_Time: 0.148 min



Mol Wt 152.19  
Exact Mass 152.04

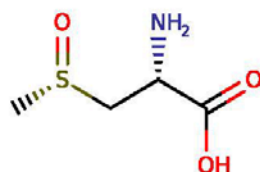
#	Time	Area%
1	0.148	100.00

R1461731



### Додаток 8. LCMS аналіз (R,R)-S-метилцистеїн сульфоксиду

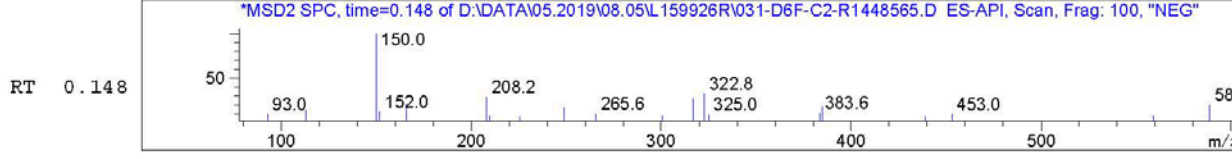
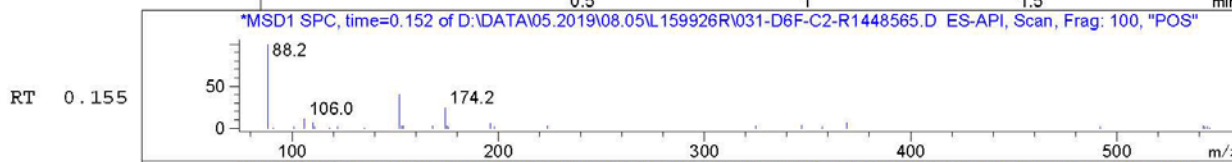
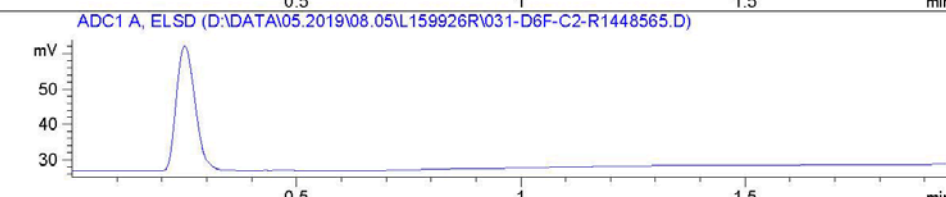
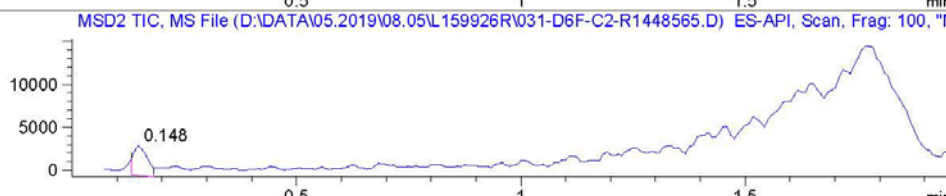
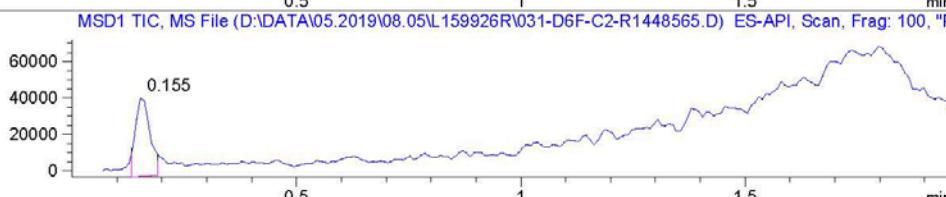
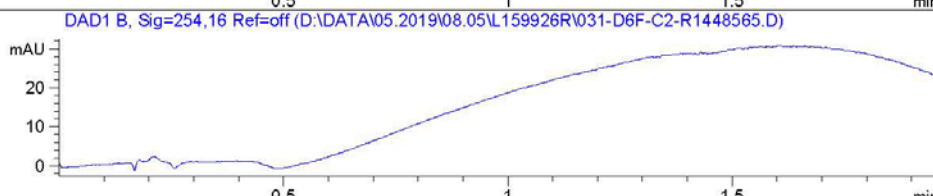
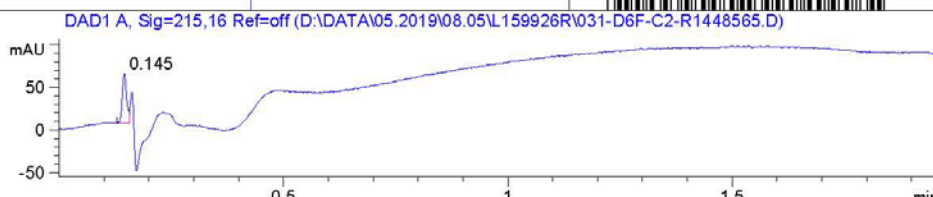
MaxPeak: 100.00%  
Ret\_Time: 0.145 min



Mol Wt 152.19  
Exact Mass 152.04

#	Time	Area%
1	0.145	100.00

R1448565



### Додаток 9. LCMS аналіз (R, S)-S-метилцистеїн сульфоксиду

Data File: C:\CHEM32\1\DATA\051519\MARFEY\_C18\_1 2019-05-15 10-26-47\3042-->

Sample Name: 3042-Rac

Acq. Operator : D.Bylina

Location: Vial 103

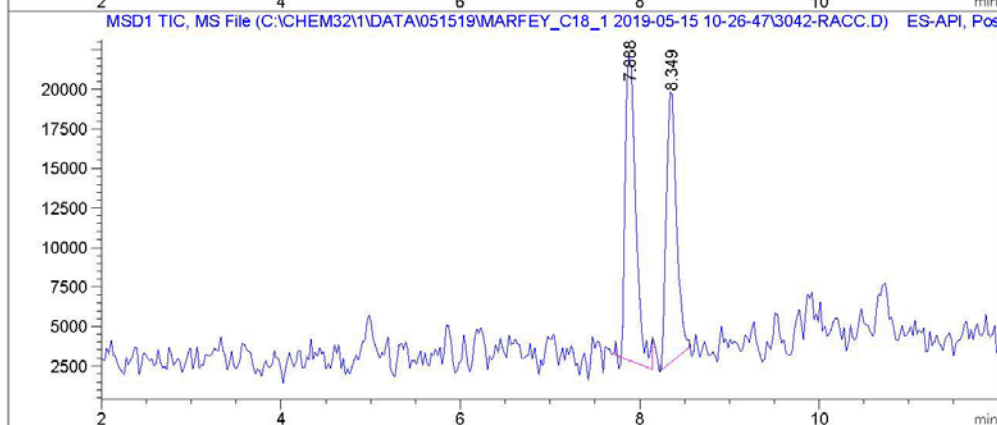
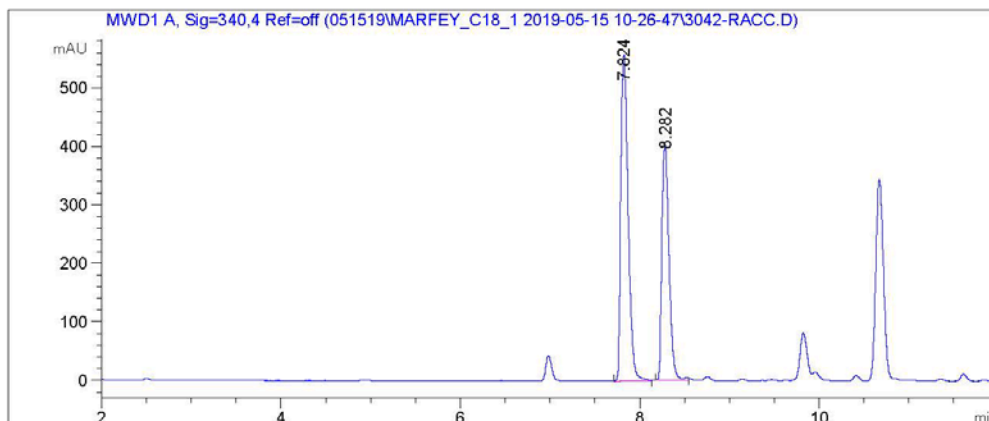
Acq. Instrument : Instrument 1

with Marfey's Reagent

Injection Date : 10:27:58

Injection Volume: 0.500 ml

0.1%FA-ACN 10-30%ACN 10min. SB C3 3\*100 mm, 1.9 mkm 40oC



Signal: MWD1 A, Sig=340,4 Ref=off

RetTime

[min] Area, %

7.8242 58.986

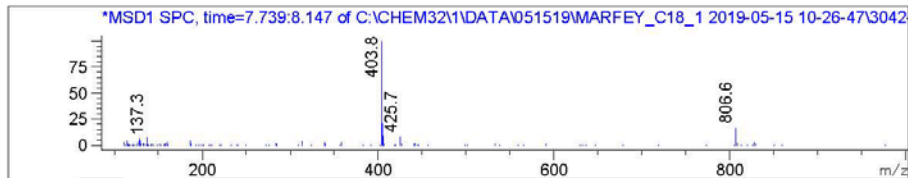
8.2822 41.014

Signal: MSD1 TIC, MS File

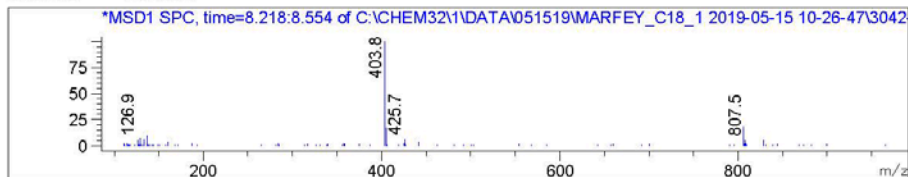
RetTime

[min] Area, %

7.8882 53.745



8.3492 46.255



Instrument 1

15.05.19

10:55:08

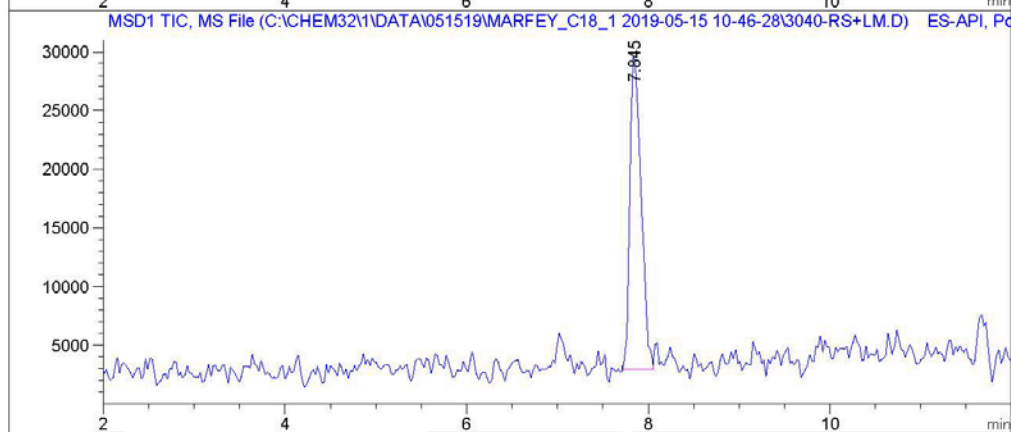
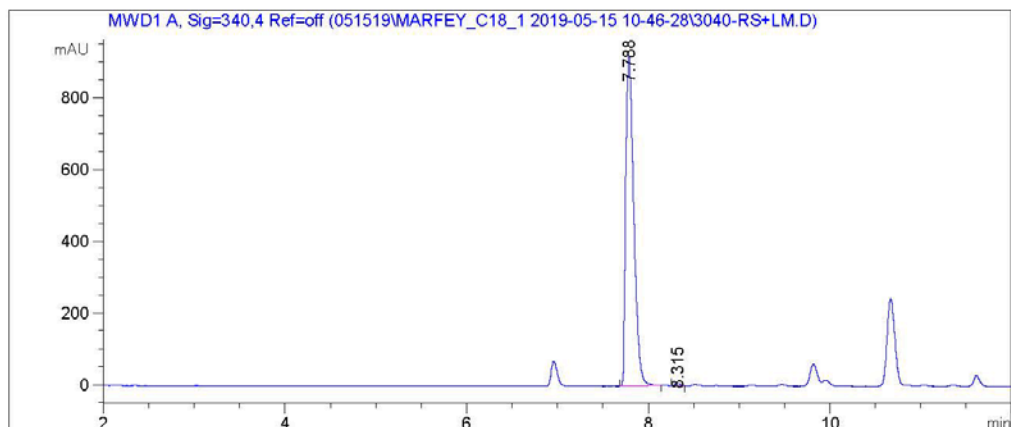
Page 1 of 1

**Додаток 10.** Хіральний LCMS аналіз (R,S/R)-S-метилцистеїн сульфоксиду з реагентом Марфєя.

Data File: C:\CHEM32\1\DATA\051519\MARFEY\_C18\_1 2019-05-15 10-46-28\3040-->

Sample Name: 3042-RS+LM

Acq. Operator : D.Bylina Location: Vial 104  
Acq. Instrument : Instrument 1 with Marfey's Reagent  
Injection Date : 10:47:33  
Injection Volume: 0.500 µl  
0.1%FA-ACN 10-30%ACN 10min. SB C3 3\*100 mm, 1.9 µm 40°C

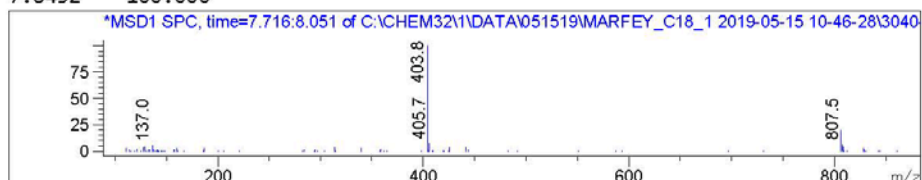


Signal: MWD1 A, Sig=340,4 Ref=off

RetTime [min]	Area, %
7.7882	99.514
8.3152	0.486

Signal: MSD1 TIC, MS File

RetTime [min]	Area, %
7.8452	100.000



**Додаток 11.** Хіральний LCMS аналіз (R, S)-S-метилцистеїн сульфоксиду з реagentом Марфея.