

Р. П. Скібіцький, О. В. Іваницька, В. І. Лубенець, О. І. Гевусь
Національний університет “Львівська політехніка”,
кафедра органічної хімії

СИНТЕЗ НОВИХ САХАРИДОВМІСНИХ ТІОСУЛЬФОНАТІВ

© Скібіцький Р. П., Іваницька О. В., Лубенець В. І., Гевусь О. І., 2015

Запропоновано два підходи до одержання нових сахаридовмісних тіосульфонатів. Для синтезу тіосульфонатів, у яких сахаридний фрагмент міститься у тіольній складовій тіоестеру, використано реакцію S-алкілювання бромозаміщеними сахарами солей пара-амінобензентіосульфонової кислоти. Для одержання тіосульфонатів, які містять сахаридний залишок у аміноаренсульфоокислотному фрагменті тіосульфоестеру, застосовано реакцію сахаридів з есуланом за вільною аміногрупою. Одержані сполуки проявили фунгістатичну та фунгіцидну активності, проте бактерицидна і бактериостатична активності незначні.

Ключові слова: сахарид, галогенсахарид, тіосульфоестер, синтез, методики.

Two approaches to obtain novel sugar-containing thiosulfonates were investigated. To obtain thiosulfonates, containing sugar residue in thiosulfonate component of thioester, S-alkylation of halogensugars with salts of *p*-aminobenzenthiosulfonic acid were used. To obtain thiosulfonates, containing sugar residue in aminogroup of aminoarenthiosulfonate, reaction of sugar with esulane by free aminogroup was used. Obtained compounds have proved fungicide and fungistatic activities, but bactericide and bacteriostatic activities were insignificant.

Key words: sugars, halogensugars, thiosufoesters, synthesis, methods.

Постановка проблеми та її зв'язок із важливими науковими завданнями. Сьогодні надзвичайно актуальним є питання захисту обладнання, сировини та готової продукції від мікроорганізмів, які завдають незворотних біопошкоджень. Цю проблему можна усунути, обробляючи сировину чи матеріали біоцидами. Необхідно зазначити, що у сучасному світі внаслідок різноманітних мутацій мікроорганізми швидко пристосовуються до біоцидів. До того ж більшість бактерицидних препаратів вибірково діють на деякі мікроорганізми чи на їхні окремі види. Тому необхідно постійно розробляти нові біоциди.

Арентіосульфонати, вперше синтезовані у Національному університеті “Львівська політехніка”, є сильними протигрибковими та протимікробними препаратами. Проте раніше одержані тіосульфонати мають низку недоліків: низьку біодоступність та малу розчинність у воді, що значно звужує можливості їх використання. Тому актуальною є проблема модифікації пара-аміноарентіосульфонатів групами, котрі підвищують їх спорідненість до біологічних систем і, як наслідок, їх біодоступність.

Аналіз останніх досліджень та публікацій. Природа замісників біля тіосульфонатної групи суттєво впливає на біологічну активність тіосульфонатів. Тому це зумовило проведення в останні роки інтенсивних досліджень у галузі синтезу нових тіосульфонатів. Наявність нуклеофільного центру в молекулах цих сполук підвищує їх ефективність. Одним із недоліків багатьох із відомих тіосульфонатів є їх погана розчинність у воді та низька біодоступність. Відомо, що для покращення цих властивостей існує необхідність введення як замісників біля тіосульфонатної групи ряду сполук природного походження. Саме тому синтез тіосульфонатів, які містять фрагменти природних сполук, є актуальним.

Наявність у молекулах низькомолекулярних сахаридів багатьох гідроксильних груп зумовлює їх добру розчинність у воді. Крім того, сахаридовмісні сполуки, переважно є біологічно сумісними. Вони доволі часто проявляють імуностимулюючу активність, а це зумовлює інтерес до сахаридовмісних сполук як до потенційних носіїв біологічно активних речовин. Існує перспектива їх використання як носіїв лікарських субстанцій, що містять у молекулах ліганди, що здатні специфічно взаємодіяти з клітинами. Отже, можливе застосування сахаридовмісних речовин для доставки ліків у клітини пухлин.

Сьогодні відомі сполуки [3], які містять залишки вуглеводів, що з'єднані з реакційноздатними функціональними групами за допомогою спейсерів.

Роль вуглеводного блоку переважно виконують залишки моно-, дисахаридів і значно рідше – олігосахаридів [5,6]. Як реакційноздатний фрагмент використовують різноманітні замісники, які безпосередньо або через амідний, алкоксильний, карбамідний, оксиалкілацільний та інші містки з'єднані із сахаридом за місцем глікозидної гідроксильної групи. Така будова сахаридів зумовлена відносною простотою введення замісників за глікозидною гідроксильною групою, яка має значно вищу реакційну здатність порівняно з іншими групами ОН.

Погана розчинність тіосульфатів у водних середовищах ускладнює їх застосування. Для усунення цієї проблеми до молекул цих сполук доцільно ввести гідрофільні фрагменти. Такі похідні проявлятимуть властивості, притаманні тіосульфоестерам, і одночасно завдяки наявності гідрофільних сахаридних замісників набудуть нових.

Такі речовини мають цінні практичні властивості, зокрема проявляють широкий спектр антимікробної дії. Антимікробна активність таких сполук, їх стабільність та низька токсичність дають можливість запропонувати їх як лікарські та ветеринарні препарати, фунгібактерицидні засоби — для боротьби з захворюваннями рослин, біоциди — для захисту матеріалів від біопшкоджень. Похідні цього класу сполук можуть мати антиоксидантні, фунгіцидні, протиракові властивості.

Трансформація функціональних похідних сульфотіонових кислот із збереженням групи $-S-SO_2-$ суттєво обмежена її високою реакційною здатністю при взаємодії з сильними нуклеофілами, а також низькою стійкістю у лужних і окисно-відновних середовищах. Пряме введення сахаридного фрагмента суттєво ускладнюється наявністю у субстраті тіольних, аміно- та інших функцій, що здатні взаємодіяти з альдегідною групою сахариду. Тому як вихідну сполуку для одержання сахаридовмісних тіоестерів аренсульфонової кислоти використовували гліцидилові етери сахаридів, метод синтезу яких було розроблено раніше у нашій лабораторії [1]. Завдяки наявності реакційноздатної епоксидної групи одержаний гліцидилсахарид є зручним реагентом для введення сахаридних замісників у різноманітні сполуки, зокрема у відомі похідні тіосульфонової кислоти. Ізопропіліденовий захист гідроксильних груп дозволяє зафіксувати при таких перетвореннях циклічну форму сахариду, а також блокує можливі перетворення сахариду за альдегідною групою. Водночас ізопропіліденовий захист легко знімається при дії слідів мінеральних кислот у оцтовій кислоті, тобто в умовах, у яких тіосульфатна група є стійкою.

Метою роботи є розроблення методів синтезу нових типів сахаридовмісних тіосульфатів, які проявляють бактерицидну та фунгіцидну активність.

Для реалізації поставленої мети нам потрібно було вирішити такі завдання:

- 1) синтезувати вихідні галогеносахариди із відповідних пентаацетилсахаридів;
- 2) дослідити взаємодію одержаних галогеносахаридів із *para*-амінобензентіосульфонатом натрію;
- 3) дослідити реакцію сахаридів з етил-*para*-амінобензентіосульфонатом (есуланом) за аміногрупою;
- 4) дослідити біологічну активність одержаних похідних.

Результати досліджень та їх обґрунтування. Нами запропоновано два підходи до одержання нових сахаридовмісних тіосульфатів. Для синтезу тіосульфатів, у яких сахаридний

фрагмент міститься у тіольній складові тиоестеру, використано реакцію S-алкілювання бромозаміщеними сахарами солей *para*-амінобензентіосульфенової кислоти. Оскільки вихідний тиосульфат крім аміногрупи містить ще два інші нуклеофільних центри – атоми O та S тиосульфатної групи – необхідно було вибрати умови для проходження реакції тільки по найбільш нуклеофільному центру – атому S, тобто за механізмом S_N2. Для цього було використано класичний метод алкілювання у розчині ацетону, який використовується у аналогічних випадках.

Для одержання тиосульфатів, які містять сахаридний залишок у аміноаренсульфоокислотному фрагменті тиосульфоестеру, застосовано реакцію сахаридів з есуланом за вільною аміногрупою.

Як вихідну сполуку використали відповідні 1- α -бромотетраацетилзаміщені сахарами, які, як відомо, є достатньо активними O-, N- та S-алкілюючими агентами.

Вихідні 1- α -бромотетраацетилглюко- та галактопіранозу синтезували при дії фосфор (III) броміду, який генерували *in situ* з червоного фосфору та бром у інертній атмосфері, на пентаацетилглюко- та пентаацетилгалактопіранозу за відомою методикою [2]:

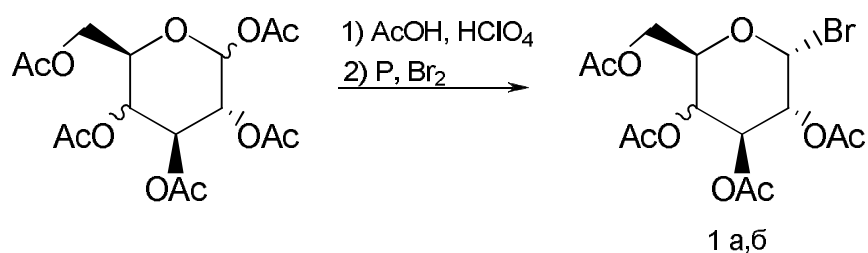


Рис. 1. Одержання вихідних бромосахаридів

Як фрагмент, що надає сполучі біологічну активність, було вибрано *p*-амінобензентіосульфатний фрагмент, з'єднаний із сахаридним фрагментом через тиосульфатну або аміногрупу:

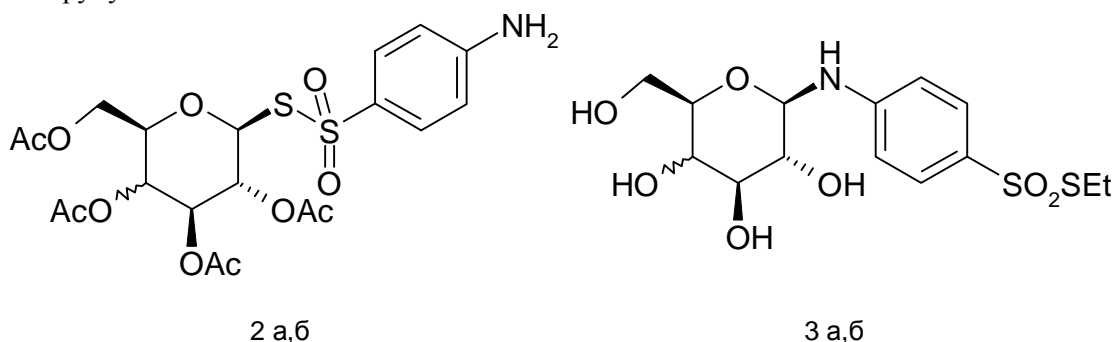


Рис. 2. Цільові сполуки

Для одержання тиосульфатів, що містять сахаридний фрагмент у тіольному фрагменті, використано реакцію 1- α -бромотетраацетилглюко- та галактопіранози з, котрі при дії *para*-амінобензентіосульфату натрію перетворювались у відповідні тиосульфоестери:

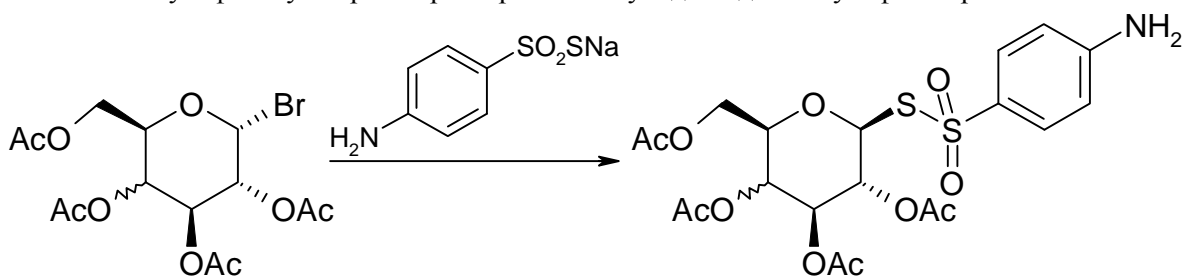


Рис. 3 Алкілювання тиосульфату натрію бромосахаридом

Відомо також, що *para*-амінобензойна кислота та її похідні здатні реагувати із сахарами в умовах кислого каталізу із утворенням аміноглікозидів. Цей підхід було використано для одержання N-заміщених похідних есулану. Реакція проходить при нагріванні розчину вихідного сахариду з есуланом в суміші етанол-оцтова кислота. Слід зауважити, що одержаний продукт не кристалізується в звичайних умовах через забрудненість вихідними сполуками. Для цього розчин одержаної реакційної маси в суміші бензол-ацетон (1:1) двічі пропускали крізь шар оксиду алюмінію II ступеня активності.

Нами також встановлено, що глюкоза та галактоза здатні реагувати за аміногрупою есулану з утворенням відповідних аміносахаридів, у яких тіосульфатний залишок є агліконом:

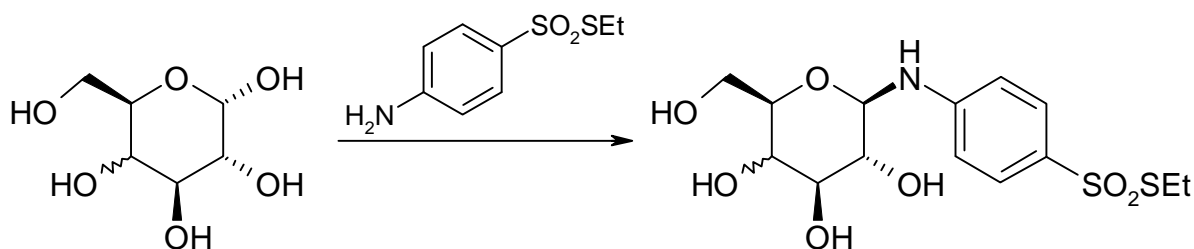


Рис. 4. Взаємодія есулану із сахарами

Одержані сполуки проявили фунгістатичну та фунгіцидну активності, проте бактерицидна і бактеріостатична активності незначні. Сполуки 2, а,б проявили вищу порівняно із сполуками 3 а,б фунгістатичну і фунгіцидну активності. Сполуки 3 а,б проявили слабку фунгістатичну активність та не проявили фунгіцидної активності. Цей факт можна пояснити тим, що при введенні замісників в аміногрупу есулану його активність значно знижується, а аміноглікозидна група проявляє високу стійкість у біологічних об'єктах.

Характеристики одержаних речовин

Сполука	2а		2б		3а		3б	
Вихід, %	78		72		51		43	
Т. пл., °С	68-69		75-76		60-61		64-65	
Обчислено / Знайдено, %	С	Н	С	Н	С	Н	С	Н
	47,27	5,10	47,27	5,10	49,19	5,56	49,19	5,56
	46,94	5,29	47,50	4,86	48,74	5,23	51,13	5,09
Формула	C ₂₁ H ₂₇ NO ₁₁ S ₂				C ₂₃ H ₃₁ NO ₁₁ S ₂			
Молекулярна маса, г/моль	533,10				561,13			
ІЧ характеристичні лінії поглинання, см ⁻¹	1250 (ArNH ₂); 3450, 3408 (νNH ₂); 1592, 1624 (δNH ₂); 3080, 1592, 1486, 1450, 828 (δCH); 1132 (νS=O); 1036, 1080 (νC-O-C); 1736 (νC=O); 1220 (νC-O).				3376 (νNH) і 1632 (δNH); 3030, 1592, 1504, 1450, 832 (δCH); 1304 (ν _{as} S=O), 1132 (ν _{sym} S=O).			
ПМР характеристичні піки	синглет 1,94 - 2,19 м.ч. 12Н, мультиплет 3,92 – 5,44 м.ч. 8Н, дублет дублетів 6,63 – 6,85 та 7,52 – 7,7 м.ч. 4Н.				-			

Експериментальна частина. 1-α-Бром-тетраацетилглюко- та галактопіранозу (1 а,б) одержували при додаванні по краплях до суміші 18,5 г пентаацетилглюкози- або пентаацетилгалактопіранози, 2,5 г червоного фосфору та 40 мл 95 % оцтової кислоти 4,5 мл бром у інертній атмосфері при інтенсивному перемішуванні протягом 2 годин при охолодженні. До одержаної реакційно суміші додавали 25 мл тетрахлорметану та виливали у льодяну воду.

Суспензію фільтрували, декантували та екстрагували цільовий продукт реакції тетрахлорометаном. Від одержаного екстракту у вакуумі відганяли розчинник, залишок розчиняли у ефірі та бромовмісний сахарид висаджували, повільно додаючи гексан. Одержані білі кристали фільтрували та перекристалізовували з метанолу. Продукт нестійкий, необхідно зберігати в холоді. Одержали 10,7 г та 12 г продукту (55 та 62 % відповідно). Температури топлення відповідали літературним.

2,3,4,6-Тетраацетил-1-(4-амінофеніленсульфонілтіо) глюко- та галактопіранозид (2 а,б) одержували при взаємодії 1 г (0,002 моль) 1- α -бромо-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-D-глюкопіранози (а) або 1- α -бромо-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-D-галактопіранози (б) з 1,1 еквімолярною кількістю *n*-амінобензентіосульфону натрію у 7 мл ацетону. Суміш нагрівали протягом 4 годин, розчинник відганяли, залишок розчиняли у діетиловому етері і продукт висаджували за допомогою гексану, фільтрували і висушували. Одержали 1,2 (а) і 1,1 (б) г продукту відповідно (78 та 72 %).

1-[(4-Етилтіосульфоніл) феніламіно] глікопіранозиди (3 а,б) одержували шляхом взаємодії 0,15 г α -D-глюкопіранози (а) або α -D-галактопіранози (б) з 1,1 еквівалентною кількістю есулану у 2,5 мл суміші спирт-оцтова кислота (4:1), протягом 3 годин кип'ятіння. Розчинники відганяли у вакуумі. Одержаний залишок розчиняли у суміші бензолу і ацетону (1:1), пропускали через шар оксиду алюмінію II ступені активності, і знову відганяли розчинник. Вихід 0,12 (а) та 0,1 (б) г продукту відповідно (51 та 43 %).

Висновок. Одержано сахаридовмісні тіосульфонати, у яких тіосульфогрупа є агліконом, а також безпосередньо сполучена із сахаридним фрагментом. Встановлено, що одержані сполуки проявляють біологічну активність. Показано, що сполуки, у яких тіосульфогрупа є агліконом, мають нижчу біологічною активністю порівняно з такими, у яких вона сполучена безпосередньо із сахаридним фрагментом.

1. Кінаш Н. І., Гевусь О. І., Долинська Л. В., Скібіцький Р. П. Синтез нових типів сульфуровмісних похідних моносахаридів // *Хімія, технологія речовин та їх застосування*. – 2014. – №787. – С. 3–8. 2. Жданов Ю. А., Дорофеев Г. Н. *Практикум по химии углеводов*. – М.: Высшая школа. – 1973. – 203. 3. Bekkum H van. / *Carbohydrates as Organic Raw Materials III* // Wiley, NY. – 1996, 315. 4. Wang Qun. / *Synthesis and Application of Carbohydrate-Containing Polimers*. // *Chem. Mater.* – 2002. – 14. - P. 3232–3244. 5. S. Muthukrishnan / *Synthesis of Hyperbranched Glycopolimers via Self-Condensing AtomTransfer Radical Copolymerization of a Sugar-Carrying Acrylate* // *Macromolecules*. – 2008. – 38. – P. 3108–3119. 6. *Symposium Nachwachsende Rohstoffe, Perspektiven für die Cemie, Landwirtschaftsverlag GmbH, Münster 1993*.