

СИНТЕЗ ТІОСУЛЬФОЕСТЕРІВ НА ОСНОВІ САХАРИДОВМІСНИХ ТІЇРАНІВ

Н. Кінаш, В. Лубенець, А. Наконечна, Н. Монька, З. Надашкевич, О. Гевусь

*Національний університет “Львівська політехніка”
вул. С. Бандери, 12, 79013 Львів, Україна
e-mail: natakinash29@gmail.com*

На основі 6-тіогліцидил-1,2,3,4-ді-О-ізопропіліден- α -D-галактопіранозиду та похідних 4-амінобензентіосульфокислоти синтезовано сахаридовмісні тіосульфоестери. Методики синтезу бензентіосульфонатів розроблено на прикладі модельної сполуки 2-(бутоксиметил)тірану. Проведено скринінг біологічної активності одержаних сполук.

Ключові слова: 2-(бутоксиметил)тіран, 4-амінобензентіосульфокислота, тіогліцидил-1,2,3,4-ді-О-ізопропіліден- α -D-галактопіранозид, сахаридовмісні тіосульфоестери.

S-Естери тіосульфоокислот є близькими структурними аналогами природних фітонцидів, виділених з часнику *Allium sativum*, цибулі *Allium cepa*, цвітної капусти. Стосовно фармакологічної дії цибулі й часнику зазначимо, що численні хімічні та фармакологічні огляди свідчать про ефективність їхніх витяжок як антиоксидантних, антибактеріальних, антиастматичних, протиракових, антитромботичних, бактеріостатичних препаратів [1–10].

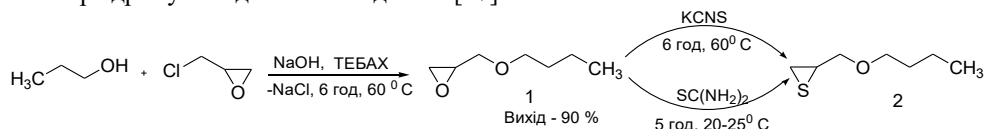
Відомо, що синтетичні естери тіосульфоокислот також виявляють широкий спектр біологічної активності, що часто перевищує ефективність природних аналогів. Немало з них запропоновано як лікарські засоби, консерванти фруктів та овочів, ефективні засоби захисту рослин, рістрегулятори, біоцидні добавки, інсектициди, радіопротектори [11]. Крім того, естери тіосульфоокислот є ефективними сульфонілювальними реагентами в органічному синтезі [12].

Однак більшість з відомих тіосульфонатів погано розчинна у водних середовищах, що ускладнює їхнє застосування. Для підвищення розчинності цих сполук у воді доцільним є введення у їхні молекули гідрофільних фрагментів, зокрема, сахаридів [13–15]. У попередніх працях на основі 6-гліцидил-1,2,3,4-ді-О-ізопропіліден- α -D-галактопіранозиду та похідних 4-амінобензентіосульфанилової кислоти синтезовано сахаридовмісні тіосульфони. Ці сполуки є високоефективними біоцидами вибіркового спектру дії [16].

Також відомо, що серед сульфуровмісних сполук одним з найбільш реакційно-здатних класів є тричленні сульфуровмісні гетероцикли – тіїрани. Похідні тіїранів виявляють бактерицидні, фунгіцидні, інсектицидні, нематоцидні, гербіцидні властивості, їх використовують для синтезу сульфуровмісних полімерів, фізіологічноактивних сполук, детергентів, присадок до масел тощо [16, 17].

Наша мета – одержання нових похідних 4-амінобензентіосульфокислоти з сахаридними фрагментами на основі сахаридовмісних тіїранів.

З огляду на певні утруднення, які можуть виникнути під час перебігу реакцій з сахаридовмісними тїїранами, а також враховуючи їхню відносну дороговизну, для дослідження перетворень як модельну сполуку використано 2-(бутоксиметил)тїїран **2**. Для його одержання спочатку синтезували *n*-бутилгліцидиловий етер **1** з 1-бутанолу та епіхлоргідрину за відомою методикою [17]:

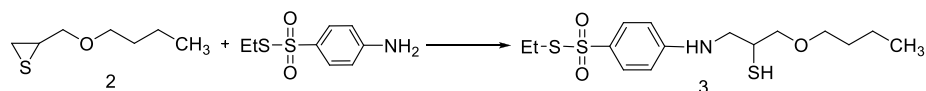


Для синтезу 2-(бутоксиметил)тїїрану **2** використано два тіюлювальні агенти [18]. Як відомо з літератури, швидкість цієї реакції залежить від будови замісника біля атома карбону оксиранового циклу, температури, часу, полярності розчинника основності сульфуровмісного агента [19, 20].

Під час взаємодії гліцидилового етеру **1** з KSCN у водно-діоксановому середовищі при 60–65° С вихід цільового продукту становив 74%. Реакція відбувається з високою швидкістю, однак супроводжується низкою побічних процесів, зокрема, утворенням полімерних сульфідів. Причиною цього може бути гідроліз тїїрану у водному середовищі з утворенням тіолу і подальшої теломеризації тїїрану. У разі використанні тіосечовини реакцію проводили у водному середовищі за кімнатної температури впродовж 5 год. У цьому випадку частка побічних процесів значно зменшилася, вихід становив 88 %.

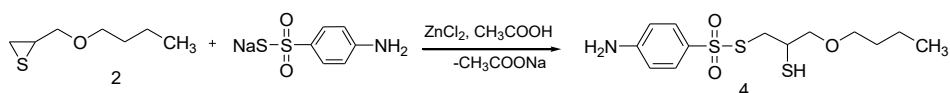
2-(Бутоксиметил)тїїран **2** використано для дослідження напрямів перетворення тїїранового циклу під час взаємодії з бензентіосульфонатами. Ми сподівались, що тїїрановмісний етер **2** взаємодіятиме з солями 4-амінобензентіосульфокислоти за тіосульфонатною групою, яка є значно сильнішим нуклеофілом порівняно з аміногрупою аренсульфокислоти, а в разі заблокованої тіосульфонатної групи у реакцію повинна вступати вільна аміногрупа.

Для одержання заміщеного бензентіосульфонату **3** реакцією з *S*-етил-(4-амінобензентіосульфону) (ЕТС) з 2-(бутоксиметил)тїїраном **2** проведено низку синтезів з використанням різних температурних режимів, розчинників (бензен, етанол, диметилформамід (ДМФА)), часу реакції та каталізатор:

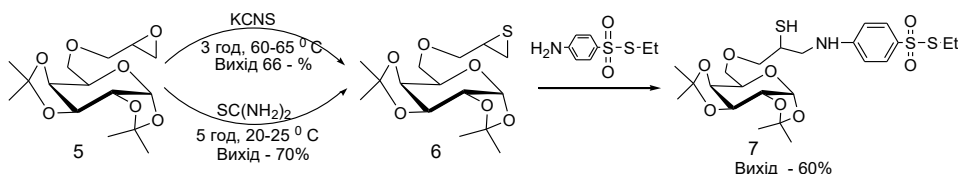


З'ясовано, що найвищого виходу цільового продукту досягають у разі проведення реакції в середовищі бензену, за 60 °С, упродовж 2 год та з використанням каталізатора ZnCl₂. У випадку використання полярних розчинників (ДМФА, етанолу) основним продуктом реакції є полімер, а цільовий продукт утворюється в незначній кількості. Без каталізатора реакція практично не відбувається. Також для одержання сполуки **3** застосовано методику меркаптоетилювання амінів з використанням як каталізатора аргентум нітрату [21]. Перевагами цього методу є перебіг реакції у м'яких умовах, легкість відділення кінцевого продукту реакції від непрореагованого вихідного реагенту через утворення комплексу срібла та зменшення частки побічних процесів.

Сполуку **4** одержували взаємодією тірану **2** з натрій 4-амінобензентіосульфатом (АБТС). Приєднання відбувалось за тіосульфатною групою:

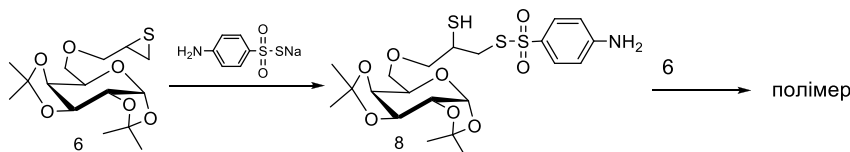


Розроблені на модельній сполуці методики синтезів тіосульфоестерів використано для одержання сульфуровмісних моносахаридів. З використанням епоксисахариду **5** та двох тиолуювальних агентів: калій тіоціанату або тіосечовини одержували 6-тіогліцидил-1,2,3,4-ді-О-ізопропіліден- α -D-галактопіранозид (ТДПГ) **6** [20]. Завдяки наявності реакційноздатної тіранової групи він є зручним реагентом для введення сахаридних замісників у різноманітні сполуки:



У ході взаємодії сахаридовмісного тіогліцидилового етеру **6** з ЕТС у ДМФА при 60 °С упродовж 25 год одержано відповідний сахаридовмісний S-етилбензентіосульфат **7**. Під час реакції у дихлорметані досягнуто практично кількісного виходу цієї сполуки.

Реакція тірановмісного сахариду **6** з АБТС відбувалась неоднозначно.



У випадку використання ДМФА як розчинника та каталізатора $ZnCl_2$ одержати продукт реакції **8** з прийнятним виходом та чистотою не вдалося. За цих умов основною реакцією є полімеризація тірану, ініційована тіолятом натрію **8**. Тіолят натрію утворюється як первинний продукт приєднання АБТС до тірану, що обумовлено значно вищою нуклеофільністю тіоляту порівняно з АБТС. У разі використання дихлорметану, $ZnCl_2$, оцтової кислоти, за температури 45 °С упродовж 27 год вихід сполуки **8** становив 85 %, а після очищення на силікагелі – 60 %. Характеристики синтезованих тіосульфоестерів наведені в таблиці:

Характеристики синтезованих тіосульфоестерів

Сполука	Вихід, %	n_{20}^D	d_4^{20}	Обчислено/знайдено, %				Формула	Мол. маса
				С		Н			
3	74	1,582	1,258	49,55	49,16	6,93	6,82	$C_{15}H_{25}O_3S_3N$	349,54
4	60	1,581	1,255	46,54	46,35	6,31	6,20	$C_{13}H_{21}O_3S_3N$	335,51
7	67	1,548	1,265	50,23	49,8	6,42	6,72	$C_{23}H_{35}NO_8S_3$	549,72
8	60	1,555	1,301	48,35	49,7	5,99	6,72	$C_{21}H_{31}NO_8S_3$	521,67

З метою оптимізації експериментальних біологічних досліджень та пошуку нових перспективних біологічно активних субстанцій ми спрогнозували біологічну активність синтезованих тіосульфоестерів **3**, **4**, **7**, **8** за структурною формулою в інтернет-версії комп'ютерної програми PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) [22]. За результатами прогнозування для синтезованих тіосульфоестерів **7**, **8** доцільно провести експериментальні дослідження щоб з'ясувати їхній протизапальний (*Antiinflammatory*) ефект. Імовірність P_a виявити зазначений ефект для сполук **7**, **8** обчислена за допомогою програми PASS є в межах 79–84%. Крім того, доцільно перевірити можливість використання тіосульфоестерів **7**, **8** як протигрибкових *Antifungal* субстанцій, оскільки ймовірність прояву такого ефекту за результатами прогнозу становить понад 50 %. Тіосульфоестери **3**, **4** можуть становити інтерес як Laccase inhibitor та Benzoate-CoA ligase inhibitor, імовірність P_a прояву цих ефектів становить 63–84 %. Сполуку **3** треба експериментально протестувати також на антивірусну, антитоксичну та радіопротекторну дії, оскільки P_a для цих активностей, відповідно, становить 58, 62 та 53 %.

Експериментальна частина. 2-(Бутоксиметил)тіран (2).

Метод А. До 0,02 моль KSCN, розчиненого у 10 мл води і 15 мл діоксану, додавали 0,02 моль 2-(бутоксиметил) оксирану **1**, суміш нагрівали до 60–65 °С і перемішували впродовж 6 год. Після завершення реакції реакційну масу охолоджували до 20–25 °С, додавали 20 мл льодяної води, продукт екстрагували етилацетатом, промивали водою, сушили над K_2CO_3 , відганяли розчинник. Вихід продукту реакції – 93 %. Після перегонки у вакуумі вихід становив 74%, чистота за даними газорідної хроматографії – 80 %.

Метод Б. До розчину 0,01 моль моль 2-(бутоксиметил) оксирану **1** в 5,2 г льодяної води додавали порціями 0,01 моль тіосечовини і перемішували 0,5 год при 0° С і 5 год при 20–25 °С, контролюючи витрату вихідного етеру методом тонкошарової хроматографії. Органічний шар відділяли від водного, водний екстрагували дихлорометаном, сушили над K_2CO_3 . Після відгонки розчинника вихід становив 88 %.

S-Етил-4-[(2-бутокси-2-сульфанілетил)аміно]бензентіосульфонат **3**

Метод А. До розчину 0,0007 моль 2-(бутоксиметил)тірану **2** і 0,0007 моль S-етил- (4-амінобензентіосульфонату), розчиненого у 5 мл бензину, додавали каталітичну кількість $ZnCl_2$, перемішували при 20 °С упродовж 48 год. До реакційної маси додавали воду, відділяли органічний шар, водний екстрагували дихлорометаном, об'єднували органічні фази та відганяли розчинник. Вихід – 50%.

Метод Б. До розчину 0,0036 моль триетиламіну під час перемішування додавали 0,017 моль арґентум нітрату ($AgNO_3$) у 2 мл дистильованої води, утворювалась невелика кількість арґентум оксиду. При 25° С додавали 0,0021 моль есулану та по краплях 0,0012 моль 2-бутоксиметилтірану, що супроводжувалося утворенням нерозчинного жовтого комплексу срібла. Після перемішування 1,5 год комплекс відфільтровували, промивали водою, суспендували у воді, розкладали пропусканням водороду сульфідом. Одержаний AgS відфільтровували, промивали гарячим етанолом та дихлорометаном. Об'єднані органічні фази промивали водою, відганяли розчинник. Вихід продукту реакції 90 % . Після його очищення на оксиді алюмінію другого ступеня активності вихід – 50 %.

S-(2-Бутоксипропіл)-4-амінобензентіосульфат 4.

До 0,0014 моль АБТС у 3 мл ДМФА додавали 0,2 г оцтової кислоти і при 5–10 °С прикапували 0,0014 моль 2-бутоксипропілтірану **2** та додавали каталітичну кількість $ZnCl_2$. Суміш перемішували за кімнатної температури впродовж 2 діб. Додавали один об'єм льодяної води, розділяли, екстрагували водну фазу дихлорометаном, об'єднували органічні фази, сушили молекулярними ситами та відганяли розчинник. Вихід – 60%.

6-Тіран-1,2,3,4-ді-О-ізопропіліден- α -D-галактопіраноза 6.

Одержували за методикою синтезу 2-(бутоксипропіл)тірану – за методом А. Вихід становив 88%.

S-Етил{4-[2-гідрокси-3-(1,2;3,4-ді-О-ізопропіліден- α -D-галактопіранозилмеркапто)пропіламіно]бензенсульфотіонат} 7.

До 0,0007 моль ДППГ **6** додавали 0,0007 моль есулану розчиненого в дихлорометані, та кілька кристалів цинк хлориду. Суміш перемішували при 60 °С упродовж 27 год. Додавали два об'єми води, органічну фазу екстрагували дихлорометаном, сушили над K_2CO_3 , відганяли розчинник. Одержали практично кількісний вихід. Після очищення на силікагелі вихід – 67%.

S-[2-Гідрокси-3-(1,2;3,4-ді-О-ізопропіліден- α -D-галактопіранозилмеркапто)пропіл]-4-амінобензентіосульфат 8.

До 0,0009 моль тіогліцидилового етеру ДППГ **6** додавали 0,0009 моль АБТС розчиненої в ДМФА та каталітичну кількість цинк хлориду. Суміш перемішували при 60 °С упродовж 36 год. Додавали два об'єми води та стехіометричну кількість оцтової кислоти. Органічну фазу екстрагували дихлорометаном, сушили K_2CO_3 . Вихід – 90%.

1. Lee E. J., Kim K. S., Jung H. Y. et al. Antioxidant activities of garlic (*Allium sativum* L.) with growing district // Food Sci. Biotechnol. 2005. Vol. 14. P. 123–130.
2. Whitmore B. B. and Naidu A. S. Thiosulfinates // Citation Information. Natural Food Antimicrobial Systems. Edited by A. S. Naidu. CRC Press 2000. P. 349–379.
3. Dorsch W., Wagner H. New antiasthmatic drugs from traditional medicine // Int. Arch. Allergy. Appl. Immunol. 1991. Vol. 94. P. 262–265.
4. Block E. Flavorants from garlic, onion, and other alliums and their cancer-preventive properties // ACS-sympser. Washington, D. C.: Amer. Chem. Soc. 1994. Vol. 546. P. 84–96.
5. Miron T., Mironchik M., Mirelman D. et al. Inhibition of tumor growth by a novel approach: In situ allicin generation using targeted alliinase delivery // Mol. Cancer Ther. 2003. Vol. 2. N 12. P. 1295–1301.
6. Mochizuki E., Nakazawa H. Sulfur Components of Garlic and Garlic Preparations and their Biological Activities // Foods & Food Ingredients J. of Japan. 1995. N 164. P. 36–45.
7. Stevinson C., Pittler M. H., Ernst E. Garlic for treating hypercholesterinemia – a meta-analysis of randomized clinical trials // Ann. Intern. Med. 2000. Vol. 133. P. 420–429.
8. Elsom G. K., Hide D., Salmon D. M. An antibacterial assay of aqueous extract of garlic against anaerobic/microaerophilic and aerobic bacteria // Microb. Ecol. Health Dis. 2000. Vol. 12 (2). P. 81–84.

9. *Cañizares P., Gracia I., Gómez L. A., Martín de Argila C., Boixeda D.* Allylthiosulfonates the Bacteriostatic Compounds of Garlic against *Helicobacter pylori* // *Biotechnol. Progr.* 2004. Vol. 20. N 1. P. 397–401.
10. *You W. C., Blot W. J., Chang Y. S.* et al. Allium vegetables and reduced risk of stomach cancer // *J. Natl. Cancer Inst.* 1989. Vol. 81. N 2. P.162–164.
11. Пат. на винахід 77586. Україна. МПК⁷ А 01 N 29/08, 31/14, 33/06, 33/08, С07С, 381/04./ Застосування S-етил-4-амінобензентіосульфону як біоциду для захисту нафтопродуктів, металів та обладнання.
12. *Лубенець В. І.* Тіосульфони: синтез і властивості // *Укр. хім. Журн.* 2003. Т. 69. № 3. С. 109–117.
13. *Gamblin D. P., Garnier P., Ward S. J.* et al. Glykosyl phenylthiosulfonates (Glyko-PTS): novel reagents for glycoprotein syntesis // *Org.and Biomol. Chem. Commun.* 2003. Vol.1. P. 3642–3644.
14. *Rendle P. M., Seger A., Rodrigues J.* et al. Glicodendriproteins; A Synthetic Glycoprotein Mimic Enzyme with Branched Sugar-Display Potently Inhibits Bacterial Aggregation // *J. Am. Chem. Soc. Commun.* 2004. Vol. 126. P. 4750-4751.
15. *Kim E. J., Amorelli B., Abdo M.* et al. Distinctive Inhibition of O-GlcNAcase Isoform by an GlcNAc Thiolsulfonate // *J. Am. Chem. Soc. Commun.* 2007. Vol. 129. P. 148544–14855.
16. *Вуйцик Л. Б.* Синтез мономерів та ініціаторів на основі моно - та полісахаридів: дис. ...канд. хім. наук. Львів, 2009.
17. *Клен Е. Э., Фокин А. В., Аллахвердиев М. А., Коломиец А. Ф.* Новое в химии тиранов // *Журн. "Успехи химии"* 1990. Т. 59. Вып. 5. С. 705–737.
18. *Фокин А. В., Коломиец А. Ф.* Химия тиранов. М.: 1978. 346с.
19. *Караулова Е. Н.* Синтез сульфидов, тиофенов и тиолов типа соединений, встречающихся в нефтях. М.: Наука. 1988. 105с.
20. *Кінаш Н. І., Гладун Т. М.* Синтез сахаридовмісних сполук з тірановими групами на основі епоксисахаридів // *Вісник НУ "Львівська політехніка". Хімія, технологія речовин та їх застосування.* 2013. № 761. С. 75–78.
21. United States Patent. Mercaptoethylation of amines. Inventors: Roberta R. Luhowy, Newton; Frank A. Meneghini, Arlington, both of Mass.
22. *Orechovich V. N.* Institute of Biomedical Chemistry. PASS: [http://www.pharmaexpert.ru / PASS Online/](http://www.pharmaexpert.ru/PASSOnline/)

SYNTHESIS OF THIOSULFOESTERS ON THE BASIS OF SACCHARIDE THIIRANES

**N. Kinash, V. Lubenec, A. Nakonechna, N. Monca,
Z. Nadashkevych, O. Hevus**

*National University "Lviv polytechnic" of Lviv,
S. Bandery Str., 12, 79013 Lviv, Ukraine,*

Novel sugar-containing thiosulfoesters were prepared from natural compound – glycidylgalactose. The methods of synthesis saccharide containing with reactive tieranic groups have been developed. Basing on thioglycedil-1,2,3,4-di-O-isopropyliden-(alpha)-D-galactopyranoside and 4-aminobenzenethiosulfonic acid derivatives, thiosulfoesters containing sugar residues were obtained. On model compound - 2-(buthoximethyl)thiiranemethods of synthesis of benzenethiosulfonates were studied. Screening of biological activity of obtained compounds were provided. Structure of sugar derivatives were proved by infrared spectroscopy and element analysis.

Key words: 2-butoxymethylthiirane, 4-aminobenzenethiosulfoacids, thioglycidyl-1,2,3,4-di-O-isopropiliden-(alpha)-D-galactopyranoside, sugar containing thiosulfoesters.

Стаття надійшла до редколегії 24.05.2015

Прийнята до друку 12.01.2016