

А. В. Наконечна, С. В. Василюк, Г. Б. Шиян,  
Р. Я. Мусянович, В. І. Лубенець  
Національний університет “Львівська політехніка”,  
кафедра технології біологічно активних сполук,  
фармації та біотехнології

## ДОСЛІДЖЕННЯ ВЗАЄМОДІЇ СОЛЕЙ ТІОСУЛЬФОКИСЛОТ З ДИХЛОРМАЛЕЇНОВИМ АНГІДРИДОМ

© Наконечна А. В., Василюк С. В., Шиян Г. Б., Мусянович Р. Я., Лубенець В. І., 2016

З метою пошуку нових перспективних біологічно активних субстанцій досліджено взаємодію солей тіосульфокислот з дихлормалеїновим ангідридом та синтезовано нові S,S'-(2,5-діоксо-2,5-дигідрофуран-3,4-дііл) біс(4-заміщенібензентіо-сульфонати) та S-(4-хлоро-2,5-діоксо-2,5-дигідрофуран-3-іл) 4-заміщенібензентіо-сульфонати. Нуклеофільне заміщення галогенів проводили у різних розчинниках та за різних температурних умов з солями аліфатичних і 4-заміщених ароматичних тіосульфокислот. Показано, що реакція заміщення відбувається з утворенням суміші продуктів моно- та дизаміщення. Розраховано критерії лікоподібності синтезованих тіосульфоестерів, проведено прогнозований скринінг їх біологічної активності з використанням програми PASS та вибрано пріоритетні напрямки експериментальних біологічних досліджень.

Ключові слова: дихлормалеїновий ангідрид, S,S'-(2,5-діоксо-2,5-дигідрофуран-3,4-дііл) біс(4-заміщенібензентіо-сульфонати), S-(4-хлоро-2,5-діоксо-2,5-дигідрофуран-3-іл) 4-заміщенібензентіо-сульфонати, скринінг біологічної активності.

A. V. Nakonechna, S. V. Vasylyuk, G. B. Shiyan,  
R. Ya. Musyanovych, V. I. Lubenets

## INVESTIGATION OF INTERACTION OF THIOSULFOACID SALTS WITH DICHLOROMALEIC ANHYDRIDE

© Nakonechna A. V., Vasylyuk S. V., Shiyan G. B., Musyanovych R. Ya., Lubenets V. I., 2016

For purpose of search of new perspective biologically active substances the investigation of interaction of salts of thiosulfonic acids and dichloromaleic anhydride was carried out and new S,S'-(2,5-dioxo-2,5-dihydrofuran-3,4-diyl) bis(4-substitutedbenzenthiosulfonates) and S-(4-chloro-2,5-dioxo-2,5-dihydrofuran-3-yl) 4-substitutedbenzenthiosulfonates were synthesized. The nucleophilic substitution of halogens with salts of aliphatic and 4-substituted aromatic thiosulfonic acids was performed in different solvents and under different temperature conditions. It is shown that the substitution reaction takes place to form a mixture of mono- and disubstitution products. The calculation drug-like parameters of synthesized thiosulfoesters and the virtual screening their biological activity with using PASS software was carried out and perspective directions of experimental biological researches were determined.

Key words: dichloromaleic anhydride, S,S'-(2,5-dioxo-2,5-dihydrofuran-3,4-diyl) bis(4-substitutedbenzenthiosulfonates), S-(4-chloro-2,5-dioxo-2,5-dihydrofuran-3-yl) 4-substitutedbenzenthiosulfonates, screening of biological activity.

**Постановка проблеми.** Синтез та систематичний пошук нових практично корисних біологічно активних речовин – важливе завдання розвитку сучасної органічної хімії. Актуальною є проблема синтезу нових перспективних біологічно активних сполук, які можуть представляти

інтерес як ефективні субстанції для створення на їх основі препаратів різного призначення. Внаслідок виникнення резистентних штамів бактерій, грибів та вірусів постійно актуальним є синтез протимікробних субстанцій для одержання на їх основі антибактеріальних, протигрибкових та противірусних засобів для фармації, бактерицидів та фунгіцидів для сільськогосподарських і промислових виробництв, оскільки мікроорганізми здатні наносити вагому шкоду людям, домашнім тваринам, рослинам, а також руйнувати неметалічні і металічні матеріали та вироби з них.

В органічному синтезі широко застосовується малеїнова кислота та її ангідрид, які проявляють високу реакційну здатність, а сполуки, що містять малеїнангідридний фрагмент, проявляють низку практично корисних властивостей. Використання дихлормалеїнового ангїдриду як цінного хімічного реагенту завдяки наявності реакційноздатних атомів хлору дає змогу не лише розширити сферу застосування похідних малеїнової кислоти, а й одержати нові якісні ефекти у синтезованих сполуках і отримати ще більшу кількість нових практично корисних речовин, що можуть знайти застосування в сільському господарстві, при одержанні лікарських субстанцій, нових барвників, хімічних реагентів [1].

**Аналіз останніх досліджень і публікацій.** Відомо, що природні сполуки з малеїнангідридним фрагментом, а саме *tautomycin* і *tautomycetin*, проявляють широкий спектр біологічної дії. *Tautomycin* – це дуже потужний інгібітор білків фосфатази PP1 і PP2A. Він утворюється в молюсках, а також є продуктом метаболізму бактерії *Streptomyces spiroverticillatus*. *Tautomycetin* – перспективна сполука у пошуку протиракових препаратів і, крім того, дуже потужний імуносупресор, механізм імуносупресії якого відрізняється від таких класичних імунодепресантів, як *gamumycin* і *tacrolimus*. *Tautomycin* і *tautomycetin* проявляють також особливо високу протигрибкову дію [2]. Інші продукти природного походження з малеїнангідридним та малеїмідним фрагментами, такі як *howdomycin*, *aqabamycin*, *arguuarubins* відомі як сполуки з широким спектром біологічної дії [3]. Малеїміди – як природні, так і синтетичні – є перспективними біологічно активними сполуками. Наприклад, N-(4-фторфеніл)-дихлормалеїмід (комерційний фунгіцид в Японії), N-(4-метилфеніл)-дихлормалеїмід і N-циклогексилмалеїмід добре відомі як ефективні фунгіциди відносно різних рослинних патогенів [1]. Крім того, відомо, що токсична дія N-(4-фторфеніл)-дихлормалеїмїду щодо тварин є вкрай низькою ( $LD_{50} = 15\ 000$  мг/кг при пероральному введенні мишам), тоді як для процімідону і дихлорану – фунгіцидів, що використовуються в сільському господарстві, вона була набагато вищою ( $LD_{50} = 2500$  мг/кг і  $LD_{50} = 1500$  мг/кг відповідно) [4]. Більше того, в останні роки показано, що деякі синтетичні малеїміди є високоефективними протигрибковими сполуками до патогенів людини [5].

В останнє десятиліття китайські та німецькі дослідники проводять інтенсивні дослідження, пов'язані з синтезом нових малеїмідів та оцінюванням їх протигрибкової активності проти збудників хвороб рослин [2, 6].

Описано взаємодію дихлормалеїнового ангїдриду з аніліном та іншими амінами, що веде до утворення нових циклічних імідів, хлорсульфуванням яких одержано відповідні сульфохлориди, а потім з них сульфонаміди та естери з потужною знеболювальною дією. Крім того, протизапальна активність вищезгаданих сульфонамідів та естерів перевищує за аналогічних умов активність аспірину і парацетамолу [7]. Отже, сполуки з малеїнангідридним та малеїнімідним фрагментом можна вважати привабливими субстанціями для створення нових антимікробних та протизапальних засобів.

Біологічну дію широкого спектра та високу реакційну здатність як ефективні сульфенілювальні реагенти проявляють різні сульфуровмісні похідні, зокрема, естери тіосульфокислот [8]. Важливо також те, що S-естери тіосульфокислот є структурними аналогами сполук природного походження, а саме: фітонцидів часнику (*Allium sativum* L.), цибулі (*Allium cepa* L.), різних видів капусти, особливо цвітної, а також похідні тіосульфокислот, виділені з глибоководного морського їжака *Echinocardium cordatum* [8, 9]. Антимікробні властивості алкілових естерів деяких тіосульфокислот та особливо їх комбінації з рамноліпідними біосурфактантами охарактеризовано у літературі з огляду на їх можливість руйнувати нормальні фізіологічні функції живих збудників. Бактерицидні і фунгіцидні активності тіосульфо-

естерів та їх поєднання з рамноліпідами продемонстровано на штаммах *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis*, *Alcaligenes faecalis*, and *Rhizopus nigricans* [9]. Серед естерів тіосульфокислот виявлено перспективні антитромбоцитарні агенти [10]. Арилові естери арилтіосульфокислот, а саме *n*-толіл-*n*-толуолтіосульфонат та *n*-метоксибензеновий естер-*n*-метоксибензентіосульфокислоти проявляють високу інсектицидну активність до личинок *A. kuehniella* [11].

Різноманітність біологічної активності та висока реакційна здатність естерів тіосульфокислот до нуклеофільних реагентів свідчать про високий потенціал цього класу сполук, тому синтез та вивчення властивостей нових представників тіосульфопохідних з малеїнангідридними фрагментами відкриває перспективи для створення нових тіосульфонатних субстанцій та пошуку серед них нових фунгіцидів та інших практично цінних сполук.

**Мета роботи** – дослідити особливості перебігу реакції взаємодії солей тіосульфокислот з дихлормалеїновим ангідридом, синтезувати нові тіосульфонатні похідні з малеїнангідридним фрагментом та встановити перспективні напрямки експериментальних досліджень їх біологічної активності на основі результатів здійсненого прогнозованого скринінгу біологічної активності синтезованих сполук.

**Експериментальна частина.** ІЧ спектри знімали на спектрофотометрі “SPECORD M 80” (запресовка в таблетках з KBr); спектри  $^1\text{H}$  ЯМР записано на спектрометрі Bruker Avance DRX-500, (хімічні зсуви  $^1\text{H}$  виражені в  $\delta$ -шкалі відносно тетраметилсилану, розчинник DMSO- $\text{D}_6$ , а інтегральні інтенсивності відповідають зробленим віднесенням); чистоту синтезованих речовин контролювали за допомогою ТШХ і елементним аналізом, виконаним на стандартній апаратурі для мікроаналізу.

**1. Загальна методика одержання натрій 4-заміщених бензентіосульфонатів.** До 12,4 г (0,04 моль) розчину  $\text{Na}_2\text{S}\cdot 9\text{H}_2\text{O}$  в 20 мл води за температури  $-5\pm 0^\circ\text{C}$  та інтенсивного перемішування поступово додавали (0,03 моль) відповідного сульфохлориду, підтримуючи температуру  $5-10^\circ\text{C}$  та  $\text{pH} = 9-10$ . Після 1 год витримки при охолодженні реакційну масу нагрівали до  $60-70^\circ\text{C}$  та витримували 1 год, контролюючи  $\text{pH}$  середовища. Додавали активованого вугілля, витримували при нагріванні 15 хв, гарячу реакційну масу фільтрували. Фільтрат упарювали до  $2/3$  вихідного об'єму, охолоджували. Осад, що випав, відфільтровували, промивали ізопропанолом. Вихід кристалічного продукту білого кольору 67–71 %.

**2. Натрій 4-ацетиламінобензентіосульфонат.** До розчину 3,24 г (0,026 моль) натрій сульфїту в 100 мл води при температурі  $2-5^\circ\text{C}$  поступово додавали 5 г (0,02 моль) хлорангідриду 4-ацетиламінобензенсульфокислоти та перемішували реакційну масу протягом двох годин. Реакційну суміш підтримували легколужною, періодично додаючи невеликими порціями сухий натрій гідрокарбонат. Загальна маса використаного натрій гідрокарбонату коливається від 3,14 до 3,60 г. Після перемішування реакційної маси протягом двох годин з лужної маси відфільтровували осад натрій сульфату. Розчин фільтрували, з фільтрату концентрованою сірчаною кислотою повільно осаджували відповідну сульфїнову кислоту. Осад кислоти відфільтровували, розчиняли в 13 мл 30 % розчину натрій гідроксиду і додавали 0,62 г (0,019 моль) сірки при кімнатній температурі. Потім реакційну масу нагрівали до повного розчинення сірки при температурі  $85-90^\circ\text{C}$  протягом п'яти годин. Загальна маса використаного натрій гідроксиду 0,78 г. Гарячу реакційну масу фільтрували з активованим вугіллям. Фільтрат охолодили, білий осад натрій *n*-ацетиламінобензентіосульфонату, що випав, відфільтрували і висушили. Вихід 73 % (3,62 г).

Натрій тіосульфонати **2-4** отримані аналогічно методиці 2.

**3. Загальна методика синтезу S,S'-(2,5-діоксо-2,5-дигідрофуран-3,4-дііл) біс(4-заміщені-бензентіосульфонати) та S-(4-хлоро-2,5-діоксо-2,5-дигідрофуран-3-іл) 4-заміщенібензентіосульфонати.** До ацетонового розчиу (0,0015 моль) дихлормалеїнового ангідриду в 20 мл ацетону, охолодженого до температури  $-5\pm 2^\circ\text{C}$  і при інтенсивному перемішуванні додавали (0,003 моль) натрій тіосульфонатів. Реакційна маса набувала темно-оранжевого кольору. У вказаних умовах реакційну суміш перемішували протягом 3,5–5 годин. Утворений при цьому

кристалічний осад коричневого або фіолетового кольору відфільтровували. З фільтрату відганяли розчинник у вакуумі. Отриману суміш продуктів розділяли фракційною кристалізацією з метанолу. Кристалічні продукти **1b-4b** відфільтровували. Метанол відганяли, отримуючи кристали оранжевого кольору або оранжеву в'язку сполуку, залежно від структури натрій тіосульфату.

Таблиця 1

### Синтез похідних дихлормалеїнового ангідриду **1a-4a, 1b-4b**

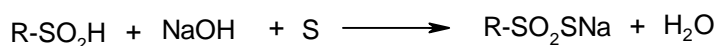
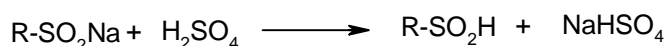
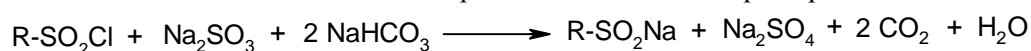
№ сполуки	Реагенти		Розчинник, ацетон, мл	Час, хв	Вихід, г (%)
	RSO <sub>2</sub> SM, г	2,3-дихлормалеїновийангідрид, г			
<b>1a</b>	0,759	0,25	20	180	0,11 (20,6)
<b>1b</b>	0,759	0,25	20	180	0,59 (71)
<b>2a</b>	0,629	0,25	20	240	0,06 (14,2)
<b>2b</b>	0,629	0,25	20	240	0,45 (75,7)
<b>3a</b>	0,402	0,25	20	210	0,12 (16,4)
<b>3b</b>	0,402	0,25	20	210	0,42 (68,7)
<b>4a</b>	0,63	0,25	20	240	0,16 (32,9)
<b>4b</b>	0,63	0,25	20	240	0,47 (67,4)

**Обговорення результатів.** Продовжуючи дослідження в напрямку синтезу нових S-естерів тіосульфокислот та вивчення властивостей солей тіосульфокислот, у цій роботі проаналізовано літературні дані щодо синтезу тіосульфатних похідних з фрагментами малеїнової кислоти та встановлено, що відомі тільки одиничні дослідження, а саме взаємодія малеїнового ангідриду з етиловим естером 4-амінобензентіосульфокислоти. При ацилюванні етил 4-амінобензентіосульфату малеїновим ангідридом залежно від умов реакції одержано як моноамід, так і відповідний малеїмід та встановлено, що N-(4-етилтіосульфоніл)феніламід малеїнової кислоти проявляє достатньо високу антимікробну дію (АС (СРСР № 1383743.)).

Аналізуючи вплив замісників біля тіосульфатної групи естерів тіосульфокислот на їх реакційну здатність та антимікробну дію, можна зробити висновок, що найбільше впливають на антимікробну активність замісники з боку тіольної сірки. В цьому плані перспективним є введення малеїнангідридного фрагмента в тіосульфатні структури зі сторони сульфідної сірки взаємодією натрієвих солей тіосульфокислот з 3,4-дихлормалеїновим ангідридом, оскільки подібні системи до цього часу в літературі невідомі.

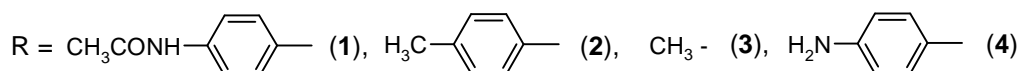
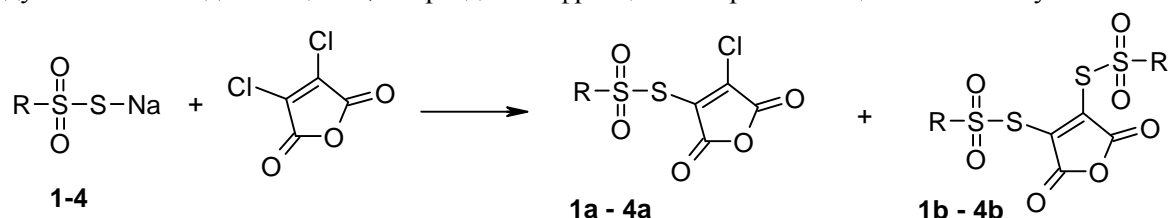
Як об'єкти досліджень ми вибрали натрієві солі 4-ацетиламіно-, 4-метил-, 4-амінобензентіосульфокислот та натрій метантіосульфат, які були одержані окисно-відновною взаємодією відповідних сульфохлоридів з водним розчином натрій сульфідіду. При цьому спочатку при низькій температурі -5÷5 °С утворюються відповідні натрій сульфінати та виділяється осад сірки. Подальше нагрівання реакційної маси до повного розчинення осаду сірки веде до утворення відповідних натрій тіосульфатів.

Оскільки на ринку хімічних реактивів України представлений тільки технічний дев'ятиводний сульфід натрію, синтезовані з його використанням натрій тіосульфати потребують кількаразового очищення перекристалізацією. Отже, ми дослідили синтез натрій тіосульфатів відновленням відповідних сульфохлоридів водним розчином сульфїту натрію при температурі 0–5 °С з одержанням сульфінатів та взаємодією їх з хімічно чистою сіркою згідно з такими перетвореннями:

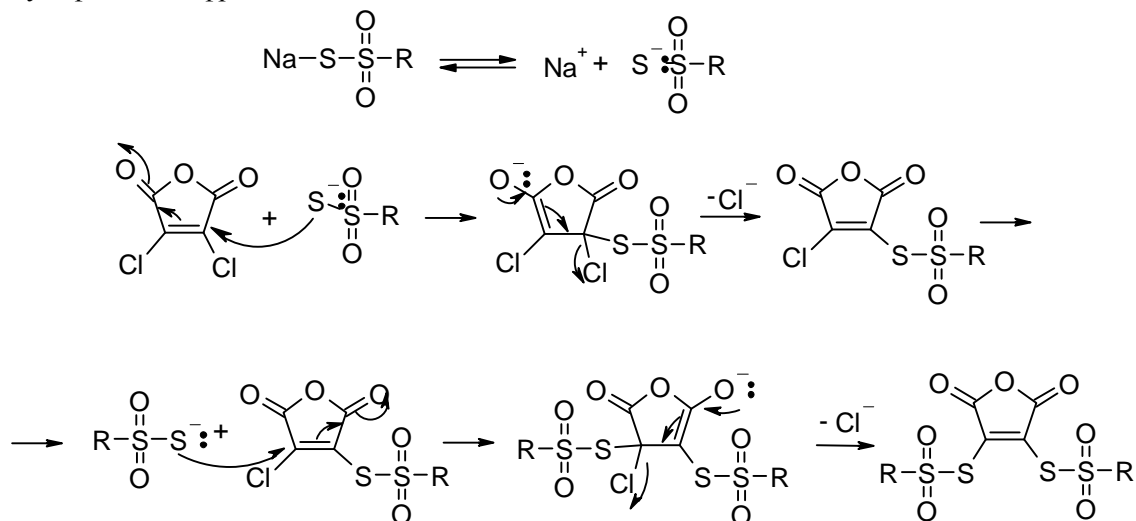


Синтезовані так натрій тіосульфати не потребують додаткового очищення і є достатньо чистими кристалічними високоплавкими сполуками, які викристалізуються з реакційної маси у вигляді моно- та дигідратів.

Відомо, що взаємодія солей тіосульфокислот з 2,3-дихлорнафтохіноном відбувається з задовільними виходами та утворенням продуктів моно- та дизаміщення при низькій температурі. При цьому доцільним є поступове додавання до ацетонового розчину 2,3-дихлорнафтохінону натрій тіосульфатів, що практично усуває можливість утворення побічного продукту дибенз[*b,i*]тіантрен-5,7,12,14-тетраону. За результатами попередніх досліджень взаємодії солей тіосульфокислот з 2,3-дихлорнафтохіноном можна передбачити, що дихлормалеїновий ангідрид може мати дещо подібну реакційну здатність з 2,3-дихлорнафтохіноном. Тому взаємодію натрій тіосульфатів з дихлормалеїновим ангідридом проводили в ацетоні при температурі  $-5 \div -2$  °С. До ацетонового розчину дихлормалеїнового ангідриду при інтенсивному перемішуванні поступово додавали солі тіосульфокислот. Реакційна маса змінювала забарвлення і набувала темно-оранжевого кольору. Утворений при цьому кристалічний осад коричневого або фіолетового кольору, що може бути 2,6-діокси-4,8-дитіа-S-індацен-1,3,5,7-тетраоном, відфільтровували. В результаті реакції нуклеофільного заміщення атомів хлору тіосульфатними фрагментами одержано суміш продуктів моно- та дизаміщення, які розділяли фракційною кристалізацією з метанолу.



Можливий механізм нуклеофільного заміщення атомів хлору в дихлормалеїновому ангідриді на тіосульфатний фрагмент можна подати так:



Фізико-хімічні характеристики синтезованих тіосульфатних похідних з малеїнангідридним фрагментом подано в табл. 2.

В ІЧ-спектрах тіосулфоестерів **1-4a-b** спостерігаються інтенсивні смуги поглинання при  $1120\text{--}1168$   $\text{cm}^{-1}$  та  $1300\text{--}1336$   $\text{cm}^{-1}$ , що відповідають симетричним та асиметричним коливанням групи  $\text{SO}_2$ . Присутність двох смуг поглинання в області  $3378\text{--}3320$   $\text{cm}^{-1}$  вказує на присутність у сполуках **4a** і **4b** вільної аміногрупи ( $\text{NH}_2$ ), а смуги поглинання в межах  $3336\text{--}3324$   $\text{cm}^{-1}$  вказують на вторинну аміногрупу ( $\text{NH}$ ). У всіх синтезованих сполуках карбонільна група підтверджується смугами поглинання в області  $16876\text{--}1736$   $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{O}$ ).

## Характеристики тіосульфатних похідних з малейангідридним фрагментом

№ сполуки	Вихід, (%)	Т пл., °С	Знайдено Розраховано, %					Брутто формула
			C	H	Cl	N	S	
<b>1a</b>	20,6	75	<u>39,65</u> 39,84	<u>2,45</u> 2,23	<u>9,98</u> 9,80	<u>3,68</u> 3,87	<u>17,61</u> 17,73	C <sub>12</sub> H <sub>8</sub> NO <sub>6</sub> S <sub>2</sub> Cl
<b>1b</b>	71,4	194-196	<u>44,18</u> 44,44	<u>3,15</u> 2,96	-	<u>4,89</u> 5,19	<u>22,82</u> 23,02	C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>9</sub> S <sub>4</sub>
<b>2a</b>	14,2	в'язкий продукт	<u>41,17</u> 41,45	<u>2,45</u> 2,21	<u>10,87</u> 11,12	-	<u>19,83</u> 20,09	C <sub>11</sub> H <sub>7</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> Cl
<b>2b</b>	75,7	113-115	<u>45,68</u> 45,96	<u>3,23</u> 2,98	-	-	<u>26,95</u> 27,23	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> O <sub>7</sub> S <sub>4</sub>
<b>3a</b>	16,4	в'язкий продукт	<u>24,58</u> 24,75	<u>1,49</u> 1,25	<u>14,42</u> 14,63	-	<u>26,05</u> 26,43	C <sub>5</sub> H <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> Cl
<b>3b</b>	68,7	120	<u>22,41</u> 22,64	<u>2,21</u> 1,89	-	-	<u>39,92</u> 40,25	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> O <sub>7</sub> S <sub>4</sub>
<b>4a</b>	32,9	115	<u>37,21</u> 37,56	<u>2,25</u> 1,88	<u>10,78</u> 11,09	<u>4,16</u> 4,38	<u>20,23</u> 20,03	C <sub>10</sub> H <sub>6</sub> NO <sub>5</sub> S <sub>2</sub> Cl
<b>4b</b>	67,4	210	<u>40,42</u> 40,67	<u>2,89</u> 2,56	-	<u>5,72</u> 5,93	<u>26,80</u> 27,11	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> S <sub>4</sub>

Таблиця 3

Дані <sup>1</sup>H ЯМР та ІЧ-спектроскопій тіосульфатних похідних з малейангідридним фрагментом

№ сполуки	ІЧ-спектр, ν, см <sup>-1</sup>	Спектр <sup>1</sup> H ЯМР, δ, м.д.
<b>1a</b>	3336(NH), 1736,1676 (C=O), 1624(C=C), 1584, ,1528(C=C <sub>ap</sub> ), 1336, 1150 (SO <sub>2</sub> )	10,07 с (1H,NH), 7,86, 7,48 дд (4H,Ar), 2,09 с (3H,CH <sub>3</sub> )
<b>1b</b>	3328 (NH), 1736,1676 (C=O), 1624(C=C), 1616,1584, ,1528(C=C <sub>ap</sub> ), 1320, 1152 (SO <sub>2</sub> )	10,03 с (2H,NH), 7,53 ш.с(8H,Ar), 2,03 с (6H,CH <sub>3</sub> )
<b>2a</b>	3324(NH), 1704,1688 (C=O), 1616(C=C), 1592, ,1576,1560(C=C <sub>ap</sub> ), 1300, 1144 (SO <sub>2</sub> )	7,53, 7,17 дд (4H,Ar), 2,21 с (3H,CH <sub>3</sub> )
<b>2b</b>	1680 (C=O), 1592, 1584,1576(C=C <sub>ap</sub> ), 1632(C=C), 1328, 1120 (SO <sub>2</sub> )	7,50, 7,14 дд (8H,Ar), 2,29 с (6H,CH <sub>3</sub> )
<b>3a</b>	1724,1696 (C=O), 1628(C=C), 1316, 1136 (SO <sub>2</sub> )	2,53 с (3H,CH <sub>3</sub> )
<b>3b</b>	1716 (C=O), 1624(C=C), 1336, 1150 (SO <sub>2</sub> )	2,48 с (6H,CH <sub>3</sub> )
<b>4a</b>	3378,3344(NH <sub>2</sub> ), 1736,1660 (C=O), 1622(C=C), 1608, 1592,1552 (C=C <sub>ap</sub> ), 1320, 1144 (SO <sub>2</sub> )	11,98ш. с (2H,NH <sub>2</sub> ), 7,82, 7,41 дд (4H,Ar)
<b>4b</b>	3352,3320, (NH <sub>2</sub> ), 1712,1680 (C=O), 1632(C=C), 1608, 1588,1532 (C=C <sub>ap</sub> ), 1328, 1168 (SO <sub>2</sub> )	11,98ш. с (4H,NH <sub>2</sub> ), 7,39 ш.с(8H,Ar)

Згідно з даними, опублікованими протягом останнього десятиріччя у фармацевтичних та фармакологічних літературних джерелах, міжнародні фармацевтичні корпорації для розроблення, дослідження, проведення доклінічних та клінічних випробувань, реєстрації та як остаточної цілі –

виведення на ринок нового оригінального препарату затрачають 1 млрд доларів США та близько 10 років. Тому для інтенсифікації роботи на початковому етапі пошуку фармакологічно активних речовин доцільно використовувати нові сучасні підходи щодо організації досліджень, зокрема методи хемоінформатики. Серед таких методів варто виокремити обчислення лікоподібних (“druglike”) характеристик потенційних кандидатів на лікарську субстанцію та прогнозування біологічної активності сполук з використанням комп’ютерної програми PASS.

Термін “лікоподібні характеристики” охоплює поняття про деякі властивості сполук, найбільш вигідні чи необхідні для успішного їх використання як лікарських засобів. Ґрунтуючись на дослідженнях властивостей сполук, які впливають на їх біологічний ефект, Ліпінський сформулював емпіричні правила (правила Ліпінського, або “правила п’яти”). За цими правилами вимагається, щоб лікарська субстанція мала молекулярну масу не більше 500, ліпофільність  $\log P < 5$ , щоб в молекулі було не більше п’яти донорів водневого зв’язку і не більше 10 атомів нітрогену і оксигену (груба оцінка числа акцепторів водневого зв’язку) [12]. Якщо двох або більше вимог з цих правил не буде дотримано, то існує великий ризик поганої біодоступності сполуки.

На сучасному етапі для прогнозування біологічної активності сполук часто використовують комп’ютерну програму PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances), принцип роботи якої базується на аналізі залежності “структура-активність” для речовин з навчальної вибірки, яка містить понад 35000 різноманітних біологічно активних речовин (субстанції відомих лікарських препаратів і фізіологічно активні сполуки), дані про які постійно поповнюються новими результатами біологічної активності сполук, опублікованими у науково-технічній літературі та численних базах даних, а також інформацією з неопублікованих документів [13].

Таблиця 4

Значення критеріїв лікоподібності тіосульфоестерів (1a-4a, 1b-4b)

№ сполуки	Log P	Молекулярна полярна поверхня, Å <sup>2</sup>	Кількість неводневих атомів	Молекулярна маса	Кількість акцепторів водневого зв’язку (атоми O та N)	Кількість донорів водневого зв’язку (групи NH та OH)	Кількість зв’язків, що обертаються	Молекулярний об’єм, Å <sup>3</sup>
<b>1a</b>	0.92	110.52	22	361.78	7	1	4	258.61
<b>2a</b>	2.15	81.42	19	318.76	5	0	3	227.23
<b>3a</b>	0.16	81.42	13	242.66	5	0	2	155.82
<b>4a</b>	0.77	107.45	19	319.75	6	2	3	221.96
<b>1b</b>	0.80	173.76	35	556.62	11	2	8	413.99
<b>2b</b>	3.26	115.57	29	470.57	7	0	6	351.22
<b>3b</b>	-0.70	115.57	17	318.38	7	0	4	208.40
<b>4b</b>	0.51	167.61	29	472.55	9	4	6	340.68

Біологічна активність у системі PASS описується за принципом наявність/відсутність, що пояснюється зокрема необхідністю використання інформації з різних джерел при формуванні навчальної вибірки [13]. Середня точність прогнозу програми PASS становить близько 85 %, що є достатнім для використання отриманих даних для прогнозу спектра біологічної активності нових речовин (очікувана середня точність прогнозу при випадковому вгадуванні однієї з 500 видів активності лише близько 0,2 %) [13]. Результати прогнозу надають інформацію щодо переліку ймовірних видів активності та розрахункових оцінок ймовірності наявності (P<sub>a</sub>) і відсутності (P<sub>i</sub>) кожної із активностей. Числові значення ймовірностей P<sub>a</sub> і P<sub>i</sub> є у межах від 0 до 1, а їх сума, як правило, не дорівнює одиниці, оскільки ймовірності наявності та відсутності певного виду фізіологічної активності розраховують незалежно.

## Ймовірності вияву деяких видів біологічної активності для тіосульфоестерів (1a-4 а, 1 b-4b)

Біологічні ефекти, що доцільно досліджувати	Розрахункова ймовірність прояву біологічного ефекту (Pa)							
	1a	2a	3a	4a	1b	2b	3b	4b
1	2	3	4	5	6	7	8	9
<i>Chemoprotective</i>	-	-	0,984	-	-	-	0,993	-
<i>Ompin inhibitor</i>	-	-	-	-	-	0,741	-	-
<i>Arylsulfate sulfotransferase inhibitor</i>	-	0,786	-	-	-	0,756	-	-
<i>Aspulinone dimethylallyltransferase inhibitor</i>	-	0,727	0,777	-	-	0,833	0,864	0,718
<i>Antiinflammatory</i>	-	-	0,735	-	-	-	0,844	-
<i>Phosphatase inhibitor</i>	0,720	0,791	0,807	0,760	0,731	0,805	0,826	0,775
<i>NADPH peroxidase inhibitor</i>	-	-	0,825	0,804	-	-	0,823	0,802
<i>Complementfactor D inhibitor</i>	-	0,742	0,805	-	-	0,716	0,784	-
<i>Sugar-phosphataseinhibitor</i>	-	-	-	0,704	-	0,704	0,758	-
<i>Glycosylphosphatidylinositol phospholipase D inhibitor</i>	-	-	0,754	-	-	-	0,752	-
<i>Glutamyl endopeptidase II inhibitor</i>	-	0,807	-	-	-	0,856	0,739	-
<i>Phospholipid-translocating ATPase inhibitor</i>	-	-	0,723	0,703	-	-	0,720	-
<i>2-Hydroxymuconate-semialdehyde hydrolase inhibitor</i>	-	0,865	0,715	-	-	0,863	0,708	-
<i>IgA-specific serine endopeptidase inhibitor</i>	-	-	0,740	-	-	-	0,702	-
<i>Venombin AB inhibitor</i>	-	-	-	-	-	0,773	-	-
<i>Nitratoreductase (cytochrome) inhibitor</i>	-	-	-	-	-	0,704	-	-
<i>Polyporopepsin inhibitor</i>	-	-	-	-	-	0,720	-	-
<i>Arylacetonitrilase inhibitor</i>	-	-	-	-	-	-	-	0,810
<i>Myeloblastin inhibitor</i>	-	-	-	0,760	-	-	-	0,736
<i>Cl-transporting ATPase inhibitor</i>	0,790	-	-	-	0,773	-	-	-
<i>CDP-glycero lglycerophosphotransferase inhibitor</i>	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Glucan endo-1,6-beta-glucosidase inhibitor</i>	-	-	-	-	-	-	0,703	-



За допомогою інтернет-сервісу [14], який пропонує програмний пакет обробки введених структур та обчислення властивостей, ми розраховали критерії Ліпінського.

Аналіз отриманих результатів розрахунку критеріїв лікоподібності (табл. 4) вказує на те, що синтезовані тіосульфоестери, за винятком сполуки **1b**, не мають жодних відхилень від правил Ліпінського. Це, своєю чергою, є вагомим аргументом на користь подальших експериментальних біологічних досліджень синтезованих сполук щодо тих видів біологічної активності, що відібрані з допомогою програми PASS [15] (табл. 5). Зокрема, для синтезованих тіосульфоестерів **3a**, **3b** доцільно провести експериментальні дослідження хемопротекторної (*Chemoprotective*) та протизапальної (*Antiinflammatory*) активностей. Ймовірність ( $P_a$ ) виявити зазначені ефекти для цих сполук обчислено за допомогою програми PASS 98 і 99 % та 74 і 84 % відповідно. Крім того, варто перевірити можливість використання синтезованих тіосульфоестерів з малеїангідридними фрагментами як ефективних інгібіторів цілої низки ферментів (табл. 5).

**Висновки.** 1. Досліджено взаємодію солей аліфатичних та ароматичних тіосульфоокислот з дихлормалеїновим ангідридом та виділено та ідентифіковано продукти моно- та дизаміщення атомів хлору останнього тіосульфонатними фрагментами. 2. Розраховано критерії лікоподібності та спрогнозовано скринінг біологічної активності з використанням програми PASS для синтезованих сполук і показано перспективність синтезованих тіосульфоестерів як лікарських субстанцій.

1. P. K. Saisuree. *Efficient synthesis of biologically interesting 3,4-diaryl-substituted succinimides and maleimides: application of iron-catalyzed carbonylations* / P.K. Saisuree, B. Matthias // *Chem Eur J.* – 2010. – Vol. 16. – P. 9606–9615. 2. X. L. Chen. *Natural products with maleic anhydride structure: nonadrides, tautomycin, chaetomelic anhydride and other compounds* / X. L. Chen, Y. G. Zheng, Y. C. Shen // *Chem Rev.* – 2007. – Vol. 107. – P. 1777–1830. 3. M. D. Wu. *Maleimide and maleic anhydride derivatives from the mycelia of *Antrodia cinnamomea* and their nitric oxide inhibitory activities in macrophages.* / M. D. Wu, M. J. Cheng // *J Nat Prod.* – 2008. – Vol. 71 P. 1258–1261. 4. P. Wu. *Synthesis of novel 1,4-benzoxazine-2,3-dicarboximides from maleic anhydride and substituted aromatic amines* / P. Wu, Y. Z. Hu. // *Synth Commun.* – 2009. – Vol. 39. P.70–84. 5. M. Sortino. *Antifungal, cytotoxic and SAR studies of a series of N-alkyl, N-aryl- and N-alkylphenyl-1,4-pyrrolediones and related compounds* / M. Sortino, F. Garibotto, V. Cechinel, M. Gupta, R. Enriz, S Zacchino // *Bioorg Med Chem.* – 2011. – Vol. 18. – P. 2823–2834. 6. US 2014/0031208 A1. A01N 43/36. *Use of substituted dithiine-tetracarboximides for combating phytopathogenic fungi* / B. Mueller, N/ Boudet, J. Dietz, W. Grammenos, J. K. Lohmann, R. Riggs, I. R. Craig, J. Montag, E. Hade /14/111,270; Apr. 10, 2012; Jan. 30, 2014; PCT Pub. No. WO2012/139987, PCT Pub. Date Oct. 18, 2012. 7. Walter M. E. *Antinociceptive Properties of Chloromaleinimides and their Sulphonyl Derivatives* / Maria Elena Walter, Cristiano Mora, Karoline Mundstock, Ma'rcia Ma de Souza, Andre'ia de Oliveira Pinheiro, Rosendo Augusto Yunes, Ricardo J. Nunes // *Arch. Pharm. Med. Chem.* – 2004. – Vol. 337. – P. 201–206. 8. Sotirova A. *The importance of rhamnolipid-biosurfactant-induced changes in bacterial membrane lipids of *Bacillus subtilis* for the antimicrobial activity of thiosulfonates.* / Sotirova A, Avramova T, Stoitsova S, Lazarkevich I, Lubenets V, Karpenko E, Galabova D. // *Curr. Microbiol.* – 2012. – № 65 (5). – P. 534–541. 9. A. Sotirova. *Antibacterial Potential of Novel Synthetic Derivatives of 1,4-Naphthoquinone and Their Complexes with Biosurfactants* / A. Sotirova, T. Avramova, I. Lazarkevich, V. Lubenetz, O. Karpenko, D. Galabova // *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences.* – 2014. – Vol. 5, No. 4. – P. 530–541. 10. Bolibrukh Kh. *Synthesis and anti-platelet activity of thiosulfonate derivatives containing a quinone moiety* / Bolibrukh Kh., Polovkovych S., Khoumeri O., Halenova T., Nikolaeva I., Savchuk O., Terme T., Vanelle P., Lubenets V., Novikov V. // *Scientia Pharmaceutica.* – 2015. – Vol. 83. – P. 221–231. 11. E. Santos. *Synthesis Method for Thiosulfonate and Report of Its Insecticidal Activity in *Anagasta kuehniella* (Lepidoptera Pyralidae).* / E. Santos, F. Gonçalves, P. Prado, D. Sasaki, D. Lima, M. Macedo. // *Int. J. Mol. Sci.* – 2012. – Vol. 13. – P. 15241–15251. 12. C. A. Lipinski. *Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings* / C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney // *Adv. DrugDeliveryRev.* – 1997. – Vol. 23. –

P. 4–25. 13. A. Lagunin. PASS: prediction of activity spectra for biologically active substances / A. Lagunin, A. Stepanchikova, D. Filimonov, V. Poroikov// *Bioinformatics*. – 2000. – Vol. 16(8). – P. 747–748. 14. Molinspiration Cheminformatics [Електронний ресурс]: веб-сервіс, що дозволяє на основі структурної формули сполуки обчислити лікоподібні характеристики – Режим доступу: <http://www.molinspiration.com/cgi-bin/properties>. 15. Компьютерная программа PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) [Электронный ресурс]: веб-сервис, позволяющий зарегистрированным пользователям получать прогноз спектра биологической активности на основе структурной формулы химического соединения – Режим доступа: <http://www.pharmaexpert.ru/passonline/>.

УДК 663.12/8

Л. Я. Паляниця, Н. О. Паньків<sup>1</sup>, Р. Б. Косів, Н. І. Березовська, Т. В. Харандюк  
Національний університет “Львівська політехніка”,  
кафедра технології органічних продуктів;  
<sup>1</sup>Львівська комерційна академія

## СТИМУЛЯТОРИ ФЕРМЕНТАТИВНОЇ АКТИВНОСТІ СПИРТОВИХ ДРІЖДЖІВ

© Паляниця Л. Я., Паньків Н. О., Косів Р. Б., Березовська Н. І., Харандюк Т. В., 2016

Досліджено вплив католіту, аноліту та нутрієнту Quickferm Nutri 1200 на ферментативну активність спиртових дріжджів Deltaferm AL-18. Показано, що католіт, аноліт та нутрієнт підвищують біосинтетичну та ферментативну активність досліджуваних дріжджів. Генерування дріжджів з додаванням електрохімічно активованої води підвищує питому швидкість розмноження на 25–49 %, що дозволяє скоротити тривалість культивування на 6 год. Встановлено, що використання нутрієнта Quickferm Nutri 1200 збільшує питому швидкість розмноження на 16–25 %, а біомасу дріжджів – на 31–34 %.

Ключові слова: спиртові дріжджі, ферментативна активність, нутрієнт, католіт, аноліт.

## L. Palianytsia, N. Pankiv, R. Kosiv, N. Berezovska, T. Kharandiuk STIMULANTS OF ENZYMATIC ACTIVITY OF ALCOHOL YEAST

Palianytsia L., Pankiv N., Kosiv R., Berezovska N., Kharandiuk T., 2016

The influence of catholyte, anolyte activated water and nutrient Quickferm Nutri 1200 on enzymatic activity of alcohol yeast was investigated. The results showed that catholyte, anolyte and nutrient promotes the biosynthetic and enzymatic activity of investigated yeast. Cultivation of yeasts with addition of electrochemical activated water conduces to the increase of relative growth rate on 25-49 that allows to shorten duration of cultivation on 6 hours. It is established that the use of nutrient Quickferm Nutri 1200 increases relative growth rate on 16–25 % and yeast biomass increases on 31–34 %.

Key words: alcohol yeast, enzymatic activity, nutrient, catholyte, anolyte.

Постановка проблеми та її зв'язок з важливими науковими завданнями. Дріжджі роду *Saccharomyces* різних видів і штамів знайшли широке застосування у технологіях продуктів бродіння і виноробства, зокрема у пивоварінні, виноробстві, виробництві етилового спирту, квасу та хліба. Щоб забезпечити максимальний вихід готової продукції, промислові штами дріжджів