

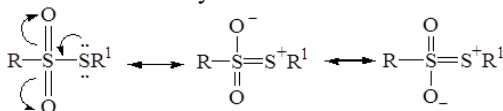
СИНТЕЗ, ВЛАСТИВОСТІ ТА СКРИНІНГ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ S-ЕСТЕРІВ ТІОСУЛЬФОКИСЛОТ ІЗ 3,4-ДИЗАМЩЕНИМИ АРИЛЬНИМИ ФРАГМЕНТАМИ

Баранович Д. Б., Лубенець В. І.

ВСТУП

Суттєвий внесок у розвиток теоретичної та прикладної органічної хімії зумовив прогрес хімії сульфуровмісних сполук. Здатність сульфуру перебувати в різних ступенях окиснення дає низку моно- та дисульфуровмісних речовин¹, серед яких S-естери тіосульфокислот $\text{RSO}_2\text{SR}'$ займають важливе місце як ефективні сульфенілюючі та сульфонілюючі реагенти² та як сполуки з широким спектром та високим індексом біологічної активності³.

Висока реакційна здатність S-естерів тіосульфокислот є результатом особливостей будови тіосульфогрупи ($-\text{SO}_2-\text{S}-$), передусім унаслідок високої полярності зв'язку S-S, який суттєво залежить від природи кислотного і тіольного складників, що у свою чергу впливає на їхню біологічну активність і реакційну здатність⁴ та визначає сферу можливого практичного застосування.



¹ Thiosulfonates as Emerging Reactants: Synthesis and Applications *Adv. Synth. Catal.* P. Mampuy et al. 2020. 362. 3–64. DOI: 10.1002/adsc.201900864 ; Оае С. Химия органических соединений серы : пер. с япон. ; под ред. Е.Н. Прилежаевой. Москва : Химия, 1975. 512 с. ; Бартон Д., Оллис У.Д. Общая органическая химия ; ред. Н.К. Кочетков. Москва : Химия, 1983. Том 5: Соединения фосфора и серы. 720 с. ; Лубенець В.І. Тіосульфонати: синтез і властивості. *Укр. хім. ж.* 2003. Т. 69 (8). С. 114–122. ; Естери тіосульфокислот: одержання, властивості та перспективи застосування / Н.Я. Менька та ін. *Укр. хім. ж.* 2018. Т. 84. № (9/10). С. 65–97. URL: <https://ucj.org.ua/index.php/journal/issue/view/9/10-2018> (дата звернення: 02.03.2020). ; Synthesis and study of pesticidal activity of some N-arylthio-1,4-benzoquinone imines / L. Kuzmenko et al. *Biointerface Research in Applied Chemistry*. 2019. Vol. 9. Iss. 5. 4232–4238.

² P. Mampuy. *Opus citato. Adv. Synth. Catal.*, 2020. 362. 3–64.

³ (March 15th 2019). Thiosulfonates: The Prospective Substances against Fungal Infections. In: *Fungal Infection / V. Lubenets et al.* ; Eds. Érico Silva de Loreto and Juliana Simoni Moraes Tondolo, IntechOpen, London. DOI: 10.5772/intechopen.84436 ; Synthesis and antimicrobial properties of 4-acylaminobenzenethiosulfoacid S-esters / V. Lubenets et al. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2017. Vol. 25 (2). 266–274. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsps.2016.06.007>

⁴ Лубенець В.І. *Opus citato. Укр. хім. ж.* 2003. Т. 69 (8). С. 114–122.

Перерозподіл електронної густини та зміна реакційної здатності в біохімічних реакціях надає сполукам цього класу можливість використання їх як високоєфективних біологічно активних субстанцій⁵, а саме інсектицидів⁶, засобів захисту рослин та рістрегуляторів⁷, консервантів фруктів і овочів⁸, біоцидів для захисту матеріалів і виробів з них від біоуражень⁹, а також можливість використання як субстанції фармакологічних засобів, зокрема для лікування піроплазмоза (бабезіоза), як ефективних інгібіторів аномальної декструкції еритроцитів¹⁰, як антигельмінтних препаратів¹¹. Конкурентоспроможність S-естерів тиосульфокислот як високоєфективних субстанцій лікарських засобів ілюструють дані щодо терапії грибкових шкірних уражень, зокрема лікування епідермофітії стоп етилтіосульфанілатом у формі 1% мазі,

⁵ Synthesis and anti-platelet activity of thiosulfonate derivatives containing a quinone moiety / Kh. Bolibrukh et al. *Scientia Pharmaceutica*. 2015. Vol. 83. 221–231. URL: <https://www.researchgate.net/publication/281438155> ; Aktywnosc przeciwwgrzybicza syntetycznych pochodnych allicyny – kontynuacja badan / Urzula Nawrot et al. *Mikologia Lekarska*. 2012. Vol. 4. № 19. 143–146. URL: <http://cornetis.pl/artukul/5853.html> ; The search of compounds with antiaggregation activity among S-esters of thiosulfonic acids. / T.I. Halenova et al. *Ukr. Biochem. J.* 2015. 87 (5). 83–92. DOI: <https://doi.org/10.15407/ubj87.05.083> ; 12. Synthesis of new thiosulfonate derivatives with quinone and quinoxaline fragments / Kh. Bolibrukh et al. *Chemical Technology*. 2013. Vol. 63. 14–20.; The importance of rhamnolipid- biosurfactant induced changes in bacterial membrane lipids of *Bacillus subtilis* for the antimicrobial activity of thiosulfonates / Anna Sotirova et al. *Curr. Microbiol.* 2012. Vol. 65 (5). 534–541. URL: <http://link.springer.com/article/10.1007/s00284-012-0191-7> ; Менька Н.Я. Opus citato. *Укр. хім.ж.* 2018. Т. 84 № 9/10. С. 65–97 ; Lubenets V. Opus citato. DOI:10.5772/intechopen.84436 ; Lubenets V. Opus citato. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2017. Vol. 25 (2). 266–274.

⁶ Synthesis Method for Thiosulfonate and Report of Its Insecticidal Activity in *Anagasta kuehniella* (Lepidoptera Pyralidae) / E. Santos et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2012. Vol. 13. 15241–15251. DOI: 10.3390/ijms131115241

⁷ 15. Modification of Alkyl Esters of 4-Aminobenzenethiosulfonic Acid by s-Triazine Fragment and Investigation of their Growth-Regulative Activity / S. Vasylyuk et al. *Chem. & Chem. Technol.* 2018. Vol. 12. № 1. 24–28. URL: <https://doi.org/10.23939/chcht12.01.024> ; 16. Influence of surfaceactive rhamnolipid biocomplex and ethylthiosulfanilate on growth and biochemical parameters of plants in oil contaminated soil / A.R. Banya et al. *Biotechnologia Acta*. 2015. 8 (5). 71–77. DOI: 10.15407/ biotech8.05.071

⁸ Lubenets V. Opus citato. DOI:10.5772/intechopen.84436

⁹ Нові технології ефективного захисту текстилю від мікробіологічних пошкоджень / І.А. Мартиросян та ін. *Наносистеми, наноматеріали, нанотехнології. Щоквартальний збірник наукових праць*. Київ : РВВ ІМФ, 2019. Т. 17. № (4). С. 621–636. PACS numbers: 81.05.Lg, 81.16.Fg, 83.80.Mc, 87.85.jf, 87.85.Rs, 87.85.M

¹⁰ Патент 2 573 077 Франція : МКИ С 07 D 235/28, А 61 К 31/47. Nouveaux derives thiosulfonates, leur procede de preparation ainsi que les compositions pharmaceutiques les contenant / Sebille Bernard, Beuzard Yves, Demarne Henri (Франція). № 8417286 ; заявлен. 13.11.84 ; опубл. 16.05.86. РЖХ. 90138П.

¹¹ The S-methyl-(2-methoxycarbonylamino)benzimidazole-5) thiosulfonate as potential antiparasitic agent – action on development of *Ascaris suum* eggs in vitro / M. Dmitryuk et al. *Annals of Parasitology*. 2019. Vol. 65. supplement 1: Abstracts of the XXV Congress of the Polish Parasitological Society, Warsaw, 9–12 September 2019, 155–156.

лікувальний ефект якої за рахунок кератолітичних властивостей перевищує ринкові/промислові аналоги за дією¹².

Перспективним у теоретичному і практичному аспектах є дослідження синтезу та властивостей функціоналізованих S-естерів тиосульфокислот для встановлення взаємозв'язку особливостей їхньої будови з реакційною здатністю, стабільністю та біологічною активністю, що дозволяє визначити стратегію цілеспрямованого синтезу сполук цього класу з комплексом практично цінних властивостей.

Сьогодні відомі різні альтернативні шляхи синтезу S-естерів тиосульфокислот (представлені загальною схемою (рис. 1)), кожен з яких не позбавлений недоліків.

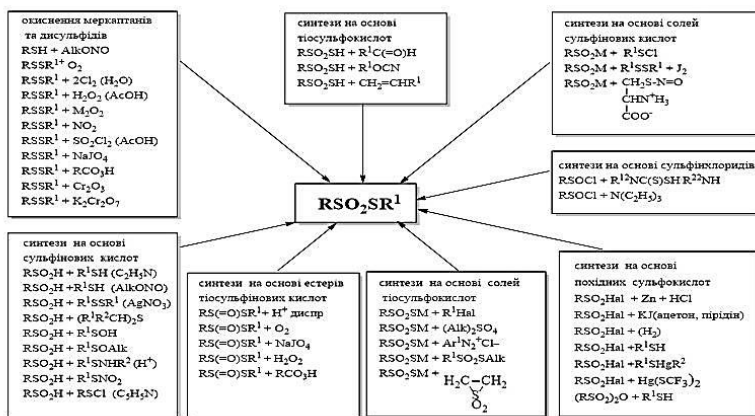


Рис. 1. Шляхи синтезу S-естерів тиосульфокислот

Основною проблемою синтезу S-естерів тиосульфокислот є те, що серед великої різноманітності відомих методів отримання сполук цього класу синтез структур певної будови можна здійснити лише використанням визначених конкретних методів, що створює необхідність пошуку різних альтернативних шляхів та розроблення нових методів синтезу.

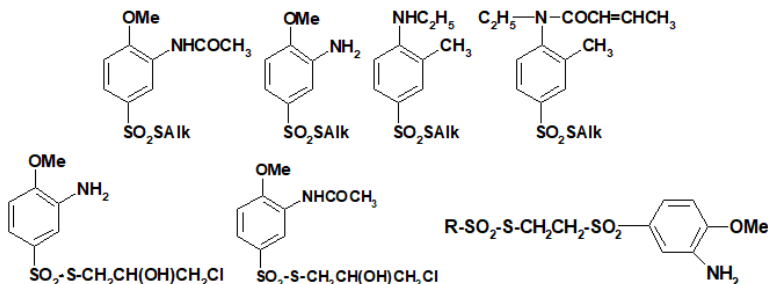
¹² Ethylthiosulfanilate effect on *Candida tropicalis* / L.B. Oriabinska et al. *Ukr.Biochem.J.* 2017. № 89 (5). С. 70–76. DOI: <https://doi.org/10.15407/ubj89.05.070> ; Development of new antimicrobial compositions of thiosulfonate structure / V. Lubenets et al. *Chemistry & Chemical technology.* 2013. Vol. 7. № 2. P. 119–124. URL: http://old.lp.edu.ua/fileadmin/ICCT/journal/Vol.7/No_2/01.pdf ; Effects of thiosulfonates on the lipid composition of rat tissues / A.Z. Pylypets et al. *Ukr.Biochem.J.* 2017. № 89 (6). С. 58–64. DOI: <https://doi.org/10.15407/ubj89.06.056>

1. Синтез S-естерів тіосульфокислот із 3,4-дизаміщеними арильними фрагментами в сульфонільному або тіольному складниках

Одним із перспективних напрямів пошуку нових ефективних та малотоксичних біологічно активних сполук є синтез тіосульфоестерів з функціональними групами в замісниках зі сторони сульфуру різних ступенів окиснення. Введення функціональних замісників, зокрема фармакофорних, дозволяє не лише цілеспрямовано змінювати фізико-хімічні властивості тіосульфоестерів, але й відкриває нові шляхи їх потенційного використання в подальших хімічних перетвореннях унаслідок зміни реакційної здатності тіосульфатної групи або інших функціональних груп зі збереженням фармакофорної тіосульфогрупи.

Природа, кількість і положення замісників арилсульфонільного фрагмента тіосульфоестерів суттєво впливає на стабільність¹³ та біологічну активність¹⁴, що яскраво ілюструє вплив введення аміно- або ацетиламіногрупи в *para*-положення алкілових S-естерів бензентіосульфокислоти на спектр їхньої антимікробної дії¹⁵.

Введенням 3,4-дизаміщених арильних фрагментів у сульфонільну або тіольну частину структури S-естерів тіосульфокислот здійснено цілеспрямований синтез низки сполук, структура яких представлена на рис. 2.



**Рис. 2. S-алкілові та S-алкілфункціоналізовані естери
3,4-дизаміщених арилтіосульфокислот**

¹³ Баранович Д.Б., Лубенець В.І., Новіков В.П. Синтез S-алкіл 3,4-дизаміщених бензолтіосульфонатів і їх взаємодія з гідроксидом амонію. *Укр. хім. журн.* 1999. Т. 65 (12). С. 130–136. ; Лубенець В.І., Баранович Д.Б., Новіков В.П. Тіосульфонати на основі оксифенілпохідних. *Укр. хім. журн.* 2001. № 67 (1). С. 45–48.

¹⁴ Патент на корисну модель № 64412. Застосування S-метил-4-амінобензентіосульфату як біоциду для захисту фарб та ґрунтовок / В.І. Лубенець та ін. у 2011 03717 ; заявл. 28.03.2011 ; опубл. 10.11.2011, Бюл. № 21. ; Lubenets V. Opus citato. *Saudi Pharmaceutical Journal.* 2017. Vol. 25 (2). 266–274.

¹⁵ Лубенець В.І. Opus citato. *Укр. хім. журн.* 2001. № 67 (1). С. 45–48. ; Lubenets V. Opus citato. *Saudi Pharmaceutical Journal.* 2017. Vol. 25 (2). 266–274.

Алкілові S-естери 3-аміно-4-метоксибензентіосульфокислот **4.1-4.3** отримано двома альтернативними шляхами (рис. 3): класичною схемою синтезу взаємодією солей лужних металів тіосульфокислот з відповідними алкілюючими реагентами¹⁶ або кислотним гідролізом естерів **2.1-2.4** сульфатною або хлоридною кислотами.

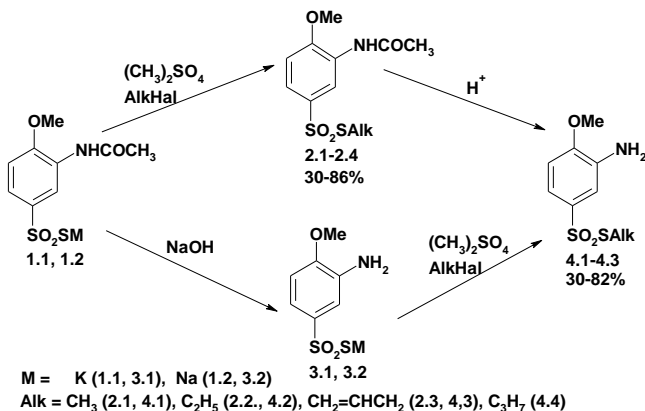


Рис. 3. Синтез алкілових S-естерів 3-ацетиламіно-4-метоксибензен- та 3-аміно-4-метоксибензентіосульфокислоти

Вихідні калієві та натрієві солі 3-ацетиламіно-4-метоксибензенсульфохлориду **1.1, 1.2** отримані окисно-відновною взаємодією 3-ацетиламіно-4-метоксибензенсульфохлориду з насиченим водним розчином гідросульфіду калію або водним розчином сульфіду натрію. Вихідний 3-ацетиламіно-4-метоксибензенсульфохлорид синтезовано сульфохлоруванням промислового *o*-ацетиламіноанізолу. Запропоновано оптимальні умови синтезу алкілових естерів 3,4-дизаміщених тіосульфокислот **2.1-2.4** та **4.1-4.3** як результат дослідження впливу реакційної здатності реагентів, природи розчинника, температури та тривалості реакції алкілювання (табл. 1)¹⁷. Найбільший вихід метилових та алілових S-естерів отримано за 20°C у водному ацетоні ($\eta=82\%$), етилових та пропілового естерів – за 45°C у метанолі ($\eta=68\%$). Деацилювання аміногрупи можна здійснити на стадіях отримання солей **3.1, 3.2** або цільових тіосульфоестерів **4.1-4.3**, що дозволяє запропонувати альтернативні шляхи синтезу із задовільними виходами.

¹⁶ Синтез и противомикробная активность эфиров 3,4-дизамещенных бензотиосульфокислот / В.И. Лубенец и др. *Химико-фарм. журнал.* 2000. № 34 (3). С. 15–18.

¹⁷ Баранович Д.Б. *Opus citato. Укр. хім. журн.* 1999. Т. 65 (12). С. 130–136.

Таблиця 1

**Залежність виходу S-алкіл-3-ацетиламіно-4-метокси- 2.1-2.4,
S-алкіл-3-аміно-4-метоксибензентіосульфонатів 4.1-4
від умов алкілювання**

№	Вихідні речовини		Розчинник (співвідношення)	Т, °С	Час, год	Вихід, %
	RSO ₂ SM	алкілюючий реагент				
2.1	1.1	(CH ₃) ₂ SO ₄	ацетон:вода 10:1	20	0.5	82
			ацетон:вода 5:1	20	2	78
			ацетон:вода 1:1	20	2	66
			вода	20	2	50
			метанол	45	1	81
2.2	1.2	C ₂ H ₅ Br	ацетон:вода 10:1	20	48	66
			метанол	45	6	68
			етанол	40	6	54
			етанол	60	6	63
			ДМФА	20	24	64
ДМФА	80	6	63			
2.3	1.1	CH ₂ =CH-CH ₂ Br	ацетон:вода 10:1	20	2	64
			ацетон:вода 1:1	20	24	24
			метанол	45	6	48
			хлороформ	40	6	42
			ДМФА	20	6	57
ДМФА	80	6	69			
2.4	1.2	C ₃ H ₇ Br	ацетон:вода 10:1	20	144	30
			ацетон:вода 5:1	20	120	17
			метанол	45	10	38
			ДМФА	80	8	28
4.1	3.1	(CH ₃) ₂ SO ₄	ацетон:вода 10:1	20	2	35
			ацетон:вода 1:1	20	2	33
			вода	20	2	18
			метанол	45	1	33
4.2	3.1	C ₂ H ₅ Br	ацетон:вода 10:1	20	48	40
			ацетон:вода 1:1	20	96	35
			метанол	45	6	44
			ДМФА	80	6	37
4.3	3.2	CH ₂ =CH-CH ₂ Br	ацетон:вода 10:1	20	2	30
			хлороформ	40	8	25
			метанол	45	6	27
			ДМФА	20	6	28
ДМФА	80	6	31			

S-метил-3-метил-4-етиламінобензентіосульфонат **5.1** ($\eta=65\%$) та S-метил- і S-аліл-3-метил-4-(N-етил-N-критил)амінобензентіо-сульфонати **6.1, 6.2** (відповідно, $\eta=58\%$ і $\eta=62\%$) синтезовано згідно з рис. 4.

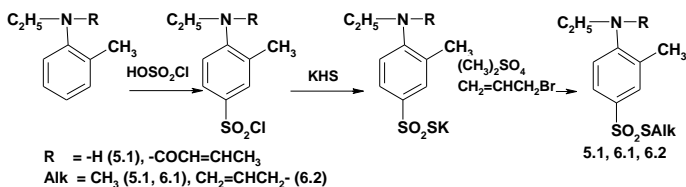


Рис. 4. Синтез S-естерів 3-метил-4-етиламіно-бензен-5.1, 4-(N-етил-N-кротил)амінобензентіосульфокислот 6.1, 6.2

Крім широко застосовуваних алкілгалогенідів, як алкілюючі агенти використано оксирани, алкілювання якими солей лужних металів тіосульфокислот у присутності як каталізатора кислот Льюїса (ZnCl_2 , $\text{BF}_3 \cdot (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$) отримано S-(β -гідроксиалкіл)тіосульфони¹⁸. Даним шляхом синтезовано S-(3-хлоро-2-гідроксипропіл)-3-метокси-4-ацетиламінобензентіосульфат 7.1 (74%).

Запропоновано використання натрієвої солі 3-аміно-4-метоксибензенсульфонілетилсульфокислоти 8.1 як алкілюючого агента солей тіосульфокислот з утворенням етилзаміщених естерів 9.1-9.8 (рис. 5) та запропонована препаративна методика їхнього синтезу як результат досліджень умов конденсації: розчинники – H_2O , ацетон:вода, водний етанол, ДМФА; температурний режим у межах 40...100°C; різна тривалість конверсії (табл. 2)¹⁹.

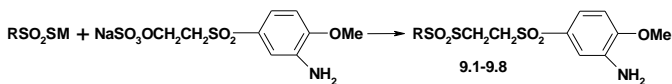


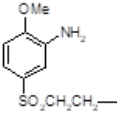
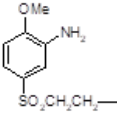
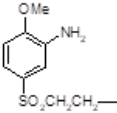
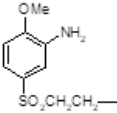
Рис. 5. Синтез S-[2-(3-аміно-4-метоксибензенсульфоніл)-етил]тіосульфонатів 9.1-9.8

¹⁸ Baranovich D.B., Lubenets V.I., Novikov V.P. Synthesis of Thiosulfonates with Functional Groups in the Aliphatic Chain. *Russian Journal of Organic Chemistry*. 2001. Vol. 37. № 7. С. 1046–1047. Translated from *Zhurnal Organicheskoi Khimii*. 2001. Vol. 37. № 7. С. 1093–1094. URL: <https://doi.org/10.1023/A:1012499121615>

¹⁹ Baranovich D.B., Lubenets V.I., Novikov V.P. Synthesis of S-[2-(4-Aminobenzenesulfonyl)ethyl] and S-[2-(3-Amino-4-methoxybenzenesulfonyl)ethyl] Thiosulfonates. *Russian Journal of General Chemistry*. 2001. Vol. 71. № 11. С. 1827. Translated from *Zhurnal Obshchei Khimii*. 2001. Vol. 71. № 11. С. 1932. URL: https://doi.org/10.1023/A:1013987618313_29. Синтез S-[2-(арилсульфоніл)етил] тіосульфонатів та їх гідроліз / В.І. Лубенець та ін. Укр. хім. журн. 2001. № 67 (12). С. 103–109; 30. Патент на винахід UA 63685 А. Україна. МПК 7 C07C381/00, C07C381/04. Заміщені арилсульфонілетиліві S-естери тіосульфокислот, спосіб їх отримання, алкілюючі реагенти солей тіосульфокислот / В.І. Лубенець В.І. та ін. № 2003054921 ; заявл. 29.05.2003 ; опубл. 15.01.2004, Бюл. № 1.

Таблиця 2

**Залежність виходу S-[2-(3-аміно-
4-метоксибензенсульфоніл)етил]тіосульфонатів 9.1-9.8
від умов конденсації**

№	$R^1OSO_3Na + RSO_2SM \rightarrow RSO_2SR^1$			Розчинник співвідношення	Т, °С	Час, год	Вихід, %	
	R ¹	R	M					
9.1		4-NH ₂ C ₆ H ₄ -	Na	ацетон:вода 10:1	20	24	13	
				ацетон:вода 5:1	20	12	11	
				ацетон:вода 5:1	20	24	16	
				ацетон:вода 1:1	20	12	15	
				ацетон:вода 1:1	20	24	20	
				етанол:вода	20	8	32	
				етанол:вода	40	7	44	
				метанол	64	6	39	
				ДМФА	20	12	29	
				ДМФА	80	6	46	
				вода	100	6	70	
				вода	80	4	63	
вода	80	7	71					
вода	40	24	51					
9.2		4-CH ₃ CONHC ₆ H ₄ -	Na	вода	100	6	72	
				вода	80	6	70	
				вода	75	7	66	
			K	вода	80	6	73	
9.3		4-CH ₃ C ₆ H ₄ -	Na	етанол	78	7	37	
				вода	100	9	65	
			K	вода	100	8	68	
9.4		3-CH ₃ CONH-4- CH ₃ OC ₆ H ₃ -	K	вода	100	1	66	
9.5		C ₆ H ₅ -	K	вода	100	2	33	
				K	вода	80	6	48
9.6		4-ClC ₆ H ₄ -	K	вода	80	3.5	56	
9.7		CH ₃ -	K	вода	80	5	48	
9.8		C ₂ H ₅ -	K	вода	100	6	44	
				вода	80	8	43	

Фізико-хімічні характеристики описаних S-естерів тіосульфокислот з 3,4-дизаміщеними арильними фрагментами в сульфонільному або тіольному складниках представлено в низці опублікованих статей²⁰.

²⁰ Лубенець В.І. Opus citato. *Хіміко-фарм. журнал*. 2000. № 34 (3). № 15–18 ; Baranovich D.B. Opus citato. *Russian Journal of Organic Chemistry*. 2001. Vol. 37. № 7. С. 1046-1047. ; Baranovich D.B. Opus citato. *Russian Journal of General Chemistry*. 2001. Vol. 71. № 11. С. 1827. ; Лубенець В.І. Opus citato. *Укр. хім. журн*. 2001. № 67 (12). № 103–109.

2. Стабільність S-естерів тіосульфокислот із 3,4-дизамішеними арильними фрагментами сульфонільного або тіольного складників в умовах лужного гідролізу

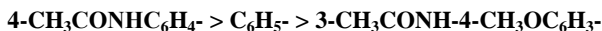
S-естери тіосульфокислот – синтетично цінні реагенти, стабільніші, ніж сульфенілгалогеніди. Серед взаємодій S-естерів, які відбуваються за гетерогенним механізмом, за кількістю досліджень виділяють реакції з нуклеофільними реагентами, які можуть бути моделями сульфенілювання нуклеофільних центрів біологічних об'єктів у системах, близьких до природних. Тому в низці реакцій з нуклеофільними реагентами важливим є лужний гідроліз, який ілюструє стабільність S-естерів тіосульфокислот та визначає область їх можливого застосування залежно від рН середовища.

Багатостадійний механізм лужного гідролізу можна розглядати як сумарне рівняння бімолекулярного процесу, кінцевими продуктами якого є у співвідношенні 1:3:1 дисульфід та дві сульфінкові кислоти, які в умовах взаємодії перетворюються у відповідні сульфінати²¹.



Розраховані ефективні константи другого порядку за формальним підходом до кінетики лужного гідролізу тіосульфоестерів²².

Основним критерієм стабільності S-[2-(3-аміно-4-метоксибензенсульфоніл)етил]етантіосульфонату в умовах лужного гідролізу є наявність аліфатичного або ароматичного фрагмента в кислотному складнику. Встановлено, що константа швидкості гідролізу для S-[2-(3-аміно-4-метоксибензенсульфоніл)етил]етантіосульфонату **9.8** в 4 рази менша за константу аналогічного естеру бензентіосульфокислоти **9.5** та в 9–10 разів менша за константи аналогічних естерів замішених арилтіосульфокислот²³. За результатами кінетичних досліджень S-[2-(3-аміно-4-метоксибензенсульфоніл)етил]тіо-сульфонати відповідно до їхньої стабільності в умовах лужного гідролізу розташовані в ряд:



Константа швидкості гідролізу S-(2-гідрокси-3-хлоропропіл)-3-ацетиламіно-4-метоксибензентіосульфонату **7.1** на порядок вища за константу швидкості пропілового естеру аналогічної тіосульфокислоти за рахунок –I ефекту функціональних груп алкільного тіольного фрагменту. Швидкість гідролізу

²¹ Лубенець В.І. *Opus citato*. Укр. хім. ж. 2003. Т. 69 (8). С. 114–122.

²² Баранович Д.Б. *Opus citato*. Укр. хім. журн. 1999. Т. 65 (12). С. 130–136.

²³ Баранович Д.Б. *Opus citato*. Укр. хім. журн. 1999. Т. 65 (12). С. 130–136.

S-аліл-3-ацетиламіно-4-метоксибензентіосульфату **2.3** майже вдвічі більша за конвєсію пропілового S-естера аналогічної тіосульфокислоти **2.4** внаслідок зменшення електронної густини на атомі тіольного сульфуру за рахунок –I ефекта алільного фрагмента.

Отже, швидкість конвєсії S-естерів тіосульфокислот в умовах лужного гідролізу залежить від ступені дисоціації лужного агента та від реакційної здатності S-естерів унаслідок перерозподілу електронної густини на тіольному сульфурі за рахунок природи тіольного і сульфонільного фрагментів (табл. 3, 4)²⁴.

Таблиця 3

**Кінетичні характеристики лужного гідролізу
S-естерів тіосульфокислот (лужний агент – NaOH)**

Естер	Час, хв	Конвєсія, %	K ₁	K ₁	Естер	Час, хв	Конвєсія, %	K ₁	K ₁
			л/моль·хв					л/моль·хв	
2.4	5	6.60	0.91 ±0.002	0.12 ±0.005	9.4	5	47.40	14.16 ±0.298	3.35 ±0.14
	10	12.00				10	72.45		
	20	19.65				20	82.50		
	30	22.05				40	99.90		
	60	25.20				120	29.70		
9.2	5	63.90	15.25 ±0.41	6.13 ±0.018	9.5	5	36.90	6.27 ±0.18	1.00 ±0.056
	10	77.70				10	57.60		
	20	86.85				20	71.55		
	30	86.85				30	73.80		
	60	91.50				60	80.25		
9.3	5	34.05	14.19 ±1.02	2.70 ±0.002	9.8	5	2.25	1.57 ±0.19	0.13 ±0.0001
	10	75.00				10	27.30		
	20	79.50				20	31.80		
	30	88.50				30	38.70		
	60	90.90				60	40.95		
						120	45.45		

Таблиця 4

**Кінетичні характеристики лужного гідролізу
S-естерів тіосульфокислот (лужний агент – NH₄OH)**

Естер	Час, хв	Конвєсія, %	K ₁	K ₁	Естер	Час, хв	Конвєсія, %	K ₁	K ₁
			л/моль·хв					л/моль·хв	
2.1	5	18.15	2.37 ±0.107	0.52 ±0.015	7.1	5	20.40	3.79 ±0.004	1.40 ±0.067
	10	27.30				10	34.05		
	20	45.45				20	37.05		
	30	47.70				30	38.70		
	60	54.60				60	49.95		
	120	68.25				120	75.00		
	180	77.25				180	90.90		
2.2	5	12.75	2.09 ±0.01	0.52 ±0.003	9.2	5	0	0.72 ±0.014	0.2 ±0.004
	10	20.70				10	9.15		
	20	28.50				20	13.65		
	30	33.60				30	22.80		
	60	43.20				60	31.80		
	120	55.80				120	36.30		
						240	49.95		

²⁴ Баранович Д.Б. *Opus citato. Укр. хім. журн.* 1999. Т. 65 (12). С. 130–136.

Продовження таблиці 4

Естер	Час, хв	Конверсія, %	K ₁	K ₁	Естер	Час, хв	Конверсія, %	K ₁	K ₁
2.3	5	12.90	2.22 ±0.002	0.33 ±0.024	9.4	5	0	0.82 ±0.39	0.085 ±0.021
	10	23.70				10	4.95		
	20	38.70				20	19.95		
	30	43.05				30	25.05		
	60	51.60				60	30.00		
	120	60.15				180	37.50		
2.4	5	6.60	0.91 ±0.002	0.12 ±0.005					
	10	12.00							
	20	19.65							
	30	22.05							
	60	25.20							
	120	29.70							

3. Перспективи використання функціоналізованих S-естерів тиосульфокислот із 3,4-дизаміщеним бензольним фрагментом

S-естери тиосульфокислот є структурними аналогами естерів тиосульфінних кислот, які проявляють широкий спектр антимікробної дії проти грампозитивних та грамнегативних бактерій та грибів²⁵. Слід відзначити, що естери тиосульфінних кислот є менш стабільними порівняно з S-естерами тиосульфокислот, які за показниками антимікробної активності не поступаються тиосульфінатам та мають аналогічний механізм антимікробної дії²⁶.

Експериментальні дослідження біологічної активності

Здійснено первинні експериментальні дослідження біологічної активності синтезованих S-естерів тиосульфокислот з 3,4-дизаміщеним бензольним фрагментом методами дифузії та серійних розведень щодо низки тест-мікроорганізмів.

Антимікробна активність S-естерів **2.1-2.3**, **4.1-4.3** досліджена поетапно: методом дифузії з використанням дисків здійснено попередній відбір препаратів, ефективні концентрації яких у подальшому встановлено методом серійних розведень²⁷.

Фунгібактерицидну активність досліджено методом дифузії з використанням дисків (табл. 5). Показано, що всі сполуки, за винятком **9.3**, проявляють бактерицидні властивості, максимальні показники яких має метиловий S-естер 3-ацетоксиаміно-4-амінобензолтиосульфокислоти **4.1**, а фунгіцидна дія якого є вибірковою щодо досліджених видів грибів²⁸.

²⁵ A Comparison of the Antibacterial and Antifungal Activities of Thiosulfinate Analogues of Allicin / R. Leontiev et al. *Scientific RePortS*. 2018. 8. 1–19. DOI: 10.1038/s41598-018-25154-9

²⁶ *The human allicin-proteome: S-thioallylation of proteins by the garlic defence substance allicin and its biological effects* / C.H. Martin et al. *Free Radical Biology and Medicine*. 2019. 131. 144–153. URL: doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.11.022

²⁷ Лабинская А.С. Микробиология с техникой микробиологических исследований. Москва : Медицина, 1972. 480 с.

²⁸ Фунгібактерицидна активність деяких тиосульфоестерів / О.З. Комаровська та ін. *Вісник НУ «Львівська політехніка». Хімія, технологія речовин та їх застосування*. 2001. № 426. С. 137–140.

Таблиця 5

**Результати фунгібактерицидної дії S-естерів тіосульфокислоти
2.1, 2.1, 4.1, 9.3**

	Концентрація, мкг/диск	Зона пригнічення росту мікроорганізмів, мм												
		гриби					бактерії							
		<i>P. chrysogenium</i>	<i>P. vitatae</i>	<i>A. niger</i>	<i>S. cerevisiae</i>	<i>C. tenuis</i>	<i>B. mesentericus</i>	<i>E coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>S. lutea</i>	<i>P. vulgaris</i>	<i>M. lysideikticus</i>	<i>M. luteum</i>	<i>S. marcescens</i>
2.1	100	0	0	0	0	0	15	17	11	25	18	16	28	14
	60	0	0	0	0	0	16	15	9	23	19	15	20	15
	20	0	0	0	0	0	14	14	0	21	18	12	16	0
2.2	100	0	0	0	0	18	12	8	13	13	12	13	26	8
	60	0	0	0	0	18	11	7	11	13	11	12	16	7
	20	0	0	0	0	17	10	0	10	10	12	13	12	0
4.1	100	0	15	0	18	18	17	22	12	17	22	18	18	11
	60	0	13	0	16	17	16	18	11	16	22	18	19	12
	20	0	0	0	0	11	13	14	0	12	18	15	16	0
9.3	100	2	2	6	8	6	0	0	0	0	0	0	0	0
	60	0	0	2	6	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	20	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Вплив сульфонільного або тіольного складників S-естерів 3-ацетиламіно-4-метоксибензолтіосульфокислоти **2.1-2.3** на фунгібактерицидну дію (табл. 6) досліджено порівнянням із дією аналогічних S-естерів 8-хінолінтіосульфокислоти²⁹. Встановлено їхню практично однакову бактерицидну активність навіть у мінімальній концентрації 0,1 мг/мл та суттєвий вплив на фунгіцидну дію природи сульфонільного фрагмента. S-Метил(хінолін-8-іл)тіосульфат повністю пригнічує розвиток *Candida albicans* в концентрації 1 мг/мл за 48 год, тоді як S-метил-3-ацетиламіно-4-метоксибензолтіосульфат **2.1** проявляє фунгіцидну дію лише протягом перших 24 год. У концентрації 2 мг/мл і частково затримує розвиток *Candida albicans* у максимальній досліджуваній концентрації після 48 год. інкубації (табл. 6).

²⁹ Вивчення залежності біологічної активності тіосульфатів від кислотної і тіольної складової / Д.Б. Баранович та ін. Вісник ДУ «Львівська політехніка». Хімія, технологія речовин та їх застосування. 2000. № 395. С. 96–99.

Таблиця 6

**Результати фунгібактерицидної дії S-естерів
3-ацетиламіно-4-метоксibenзолтіосульфокислоти 2.1-2.3**

	Тест-препарат	Час, год	Розведення та концентрація препарату				
			1:500 (2мг/мл)	1:1000 (1мг/мл)	1:2000 (0.5мг/мл)	1:5000 (0.2мг/мл)	1:10000 (0.1мг/мл)
2.1	<i>Escherihia coli C-600</i>	24	+	+	+	+	+
		48	+	+	+	+	±
	<i>Candida albicans</i>	24	+	±	±	±	-
		48	±	±	-	-	-
2.2	<i>Escherihia coli C-600</i>	24	+	+	+	+	±
		48	+	+	+	+	±
	<i>Candida albicans</i>	24	+	+	+	+	+
		48	+	+	+	+	±
2.3	<i>Escherihia coli C-600</i>	24	+	+	+	+	+
		48	+	+	+	+	+
	<i>Candida albicans</i>	24	+	±	±	±	-
		48	+	±	±	-	-

Примітка: + повна затримка розвитку тест-культур
 ± часткова затримка розвитку тест-культур
 - відсутність впливу препарату, активний ріст тест-культур

Альтернативним шляхом дослідження фунгібактерицидної дії сполук є метод серійних розведень, яким встановлено для сполук 2.1-2.3 мінімальні інгібуючі (МІК), мінімальні бактерицидні (МБК) і мінімальні фунгіцидні (МФК) концентрації (табл. 7). Досліджені сполуки є ефективними бактерицидами, а їхня фунгіцидна дія щодо *Candida albicans* є дещо нижчою.

Таблиця 7

**Антимікробна активність S-естерів
3-ацетиламіно-4-метоксibenзолтіосульфокислоти 2.1-2.3**

Естери	Мінімальні інгібуючі та біоцидні концентрації, мкг/мл					
	<i>S. aureus</i>		<i>E.coli</i>		<i>C. albicans</i>	
	МІК	МБК	МІК	МБК	МІК	МФК
CH ₃ -	7,8	15,6	7,8	7,8	62,5	125
C ₂ H ₅ -	15,6	15,6	7,8	15,6	31,2	62,5
CH ₂ =CH-CH ₂ -	15,6	31,2	15,6	31,2	125	125

Дослідженням S-естерів 3-аміно-4-метоксibenзолтіосульфокислоти 4.1-4.3 на різних штаммах бактеріальних тест-культур *Arthrobacter*, *Bacillus*, *E. coli*, *Micrococcus*, *Nocardia*, *Pseudomonas*, *Rhodococcus*, *Staphylococcus* встановлено, що у всіх концентраціях ефективними

бактерицидами є етиловий S-естер **4.2** по відношенню до *Rhodococcus rubrum* 22Г та *Nocardia rubra* 15Г, аліловий S-естер **4.3** – до *Bacillus sp* 5d, тоді як всі сполуки пригнічують ріст *Bacillus sp.* 9Г у всіх досліджених концентраціях (табл. 8).

Таблиця 8

**Результати бактерицидної дії S-естерів
3-аміно-4-метоксибензолтіосульфофокислоти 4.1-, 4.3**

Бактеріальні тест-культури	S-естери 3-аміно-4-метоксибензолтіосульфофокислоти, концентрація, %								
	-CH ₃			-C ₂ H ₅			-CH ₂ =CH-CH ₂		
	0.1	0.01	0.001	0.1	0.01	0.001	0.1	0.01	0.001
<i>Arthrobacter</i> A ₁ Г	+	-	-	+	-	-	+	±	-
<i>Arthrobacter</i> A ₂ Г	+	-	-	+	±	-	+	±	-
<i>Arthrobacter</i> A ₃ Г	+	-	-	+	±	-	+	±	-
<i>Arthrobacter</i> A ₄ Г	+	±	+	+	±	-	+	±	-
<i>Arthrobacter</i> A ₅ Г	+	+	-	+	±	+	+	+	-
<i>Bacillus cereus</i> 27A	+	+	-	+	±	+	+	+	-
<i>Bacillus larvae</i> 12г	+	±	-	+	±	+	+	+	-
<i>Bacillus licheniformis</i> 7г	+	±	-	+	±	+	+	±	-
<i>Bacillus mycoides</i> 71d	+	-	-	+	±	-	+	±	-
<i>Bacillus sp</i> 5d	+	+	-	+	±	+	+	+	+
<i>Bacillus sp</i> 9г	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Bacillus subtilis</i> 26г	+	±	-	+	±	+	+	±	-
<i>Escherichia coli</i> 36A	+	-	-	+	±	-	+	-	-
<i>Escherichia coli</i> 395	+	+	-	+	+	-	+	-	-
<i>Escherichia coli</i> 44D	+	±	-	+	+	-	+	-	-
<i>Micrococcus</i> 23г	+	±	-	+	±	-	+	-	-
<i>Micrococcus</i> 25г	+	-	-	+	±	-	+	±	-
<i>Micrococcus</i> 29г	+	±	-	+	±	-	+	±	-
<i>Micrococcus</i> 31г	+	+	-	+	+	-	+	+	-
<i>Nocardia rubra</i> 15г	+	+	-	+	+	+	+	+	-
<i>Pseudomonas putida</i> 22A	+	+	-	+	±	-	+	±	-
<i>Pseudomonas putida</i> 37d	+	±	-	+	±	-	+	±	-
<i>Rhodococcus rubrum</i> 22г	+	+	-	+	+	+	+	+	-
<i>Staphylococcus epidermidis</i> 30A	+	-	-	+	-	-	+	-	-

Примітка: + повна затримка розвитку тест-культур
± часткова затримка розвитку тест-культур
- відсутність впливу препарату, активний ріст тест-культур

Експериментально на тест-об'єктах односім'ядольних (овес) і двосім'ядольних (крес-салат) рослин встановлено можливість використання в мізерних концентраціях S-естерів тіосульфофокислот з 3,4-дизаміщеним бензолним фрагментом як інгібіторів або стимуляторів росту рослин залежно від їхньої структури. Ступінь активності та ефективну концентрацію визначає структура субстанції.

Скринінг прогнозованої активності

Особливе місце серед важливих характеристик хімічних сполук займає біологічна активність як результат взаємодії хімічної речовини з біологічним об'єктом.

Оскільки будь-яка сполука проявляє декілька видів біологічної активності, оцінку загального біологічного потенціалу речовини для визначення шляхів практичного застосування здійснюють з урахуванням потенційної небезпеки для теплокровних організмів (канцерогенність, мутагенність тощо). У деяких випадках токсичні ефекти використовують для створення нових лікарських засобів, зокрема для онкології.

Сьогодні використовують низку методів хемоінформатики для інтенсифікації експериментальних досліджень, зокрема, застосовують комп'ютерні системи PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) та GUSAR (General Unrestricted Structure-Activity. Relationships), які дозволяють на досинтетичній стадії створення потенційних субстанцій кількісно оцінити їхню біологічну активність і токсичність.

Раціональним шляхом доекспериментальних досліджень визначення фізіологічної дії новосинтезованих сполук є використання комп'ютерної системи GUSAR³⁰, на основі результатів вибірки якої можна зменшити затрати на синтетичний блок створення нових біологічно активних об'єктів.

Навчальні набори програми GUSAR створено на основі даних бази даних токсичності MDL SYMYX, вони включають інформацію щодо 10 000 хімічних структур із даними про гостру токсичність щурів, представленими як значення LD₅₀ (log₁₀, ммоль/кг)³¹. Решта прогностичних параметрів здатності програми GUSAR використані за замовчуванням. Як внутрішню валідацію використано змінний контроль із двадцятикратним виключенням 20% навчальної вибірки.

Застосуванням консенсусного підходу, який реалізовано в програмі GUSAR, здійснено з використанням фармакокінетичної моделі оцінку гострої токсичності щодо щурів на основі внутрішнього або інгалаційного способу введення (табл. 9). Класифікацію речовин за ступенем токсичності оцінено відповідно до СОУ 85.2-37-736:2011.

Перелік протестованих синтезованих сполук розширений речовинами, порівняння з якими може дати додаткову інформацію щодо кореляції взаємозв'язку особливостей будови з біологічною активністю: алкіловим S-естером 3-аміно-4-метоксибензентіо-сульфокислоти **4.4**, S-аліл-3-метил-4-етиламінобензентіо-сульфонатом **5.2**,

³⁰ QNA-based 'Star Track' QSAR approach / D.A. Filimonov et al. Journal SAR and QSAR in Environmental Research. 2009. 20. 679–709. URL: <https://doi.org/10.1080/10629360903438370>

³¹ GUSAR software online. URL: <http://www.pharmaexpert.ru/GUSAR/AcuToxPredict/> (дата звернення: 04.03.2020).

S-(3-хлоро-2-гідроксипропіл)-3-метокси-4-амінобензентіосульфوناتом **7.2**, а також монозаміщеними S-метил- **10.1** і S-етил-4(N-етил-N-ацетиламіно)бензентіосульфонатами **10.2**.

Встановлено, що введення 3,4-дизаміщеної бензолної складової у тільний фрагмент дає естери (**9.1, 9.3, 9.5, 9.8**) 5-го класу токсичності незалежно від способу внутрішнього введення (IP, IV, SC), інші протестовані S-естери тіосульфокислот із 3,4-дизаміщеним бензолним складником у сульфонільному фрагменті відносяться до 4-го класу токсичності, тоді як за інгаляційного введення ці сполуки є малотоксичними (5-й клас) (табл. 9). Виділено сполуки-лідери S-[2-(3-аміно-4-метоксибензенсульфоніл)етил]-4-амінобензентіосульфонат **9.1** і S-[2-(3-аміно-4-метоксибензен-сульфоніл)етил]бензентіосульфонат **9.5**, що дозволяє їх розглядати як потенційні малотоксичні потенційні субстанції, на основі яких можуть бути створені нові лікарські засоби.

Таблиця 9

Результати прогнозування гострої токсичності щодо гризунів на основі вибірки програми GUSAR сполук-лідерів

№	Гостра токсичність щодо щурів за проектом OECD				
		<i>IP LD₅₀</i>	<i>IV LD₅₀</i>	<i>Oral LD₅₀</i>	<i>SC LD₅₀</i>
2.1	<i>mmol/kg</i>	0,266 in AD	0,062 in AD	0,523 in AD	0,244 out of AD
	<i>mg/kg</i>	508,600 in AD	317,700 in AD	917,900 in AD	483,000 out of AD
	<i>Class</i>	5 in AD	5 in AD	4 in AD	4 out of AD
4.1	<i>mmol/kg</i>	0,191 in AD	0,132 in AD	0,434 in AD	0,240 in AD
	<i>mg/kg</i>	362,500 in AD	315,900 in AD	633,100 in AD	405,700 in AD
	<i>Class</i>	4 in AD	5 in AD	4 in AD	4 in AD
9.1	<i>mmol/kg</i>	0,266 in AD	0,094 in AD	0,628 in AD	0,694 in AD
	<i>mg/kg</i>	742,200 in AD	500,100 in AD	1711,000 in AD	1991,000 in AD
	<i>Class</i>	5 in AD	5 in AD	4 in AD	5 in AD
9.3	<i>mmol/kg</i>	0,367 in AD	-0,137 in AD	0,213 in AD	0,577 out of AD
	<i>mg/kg</i>	934,900 in AD	292,900 in AD	656,500 in AD	1514,000 out of AD
	<i>Class</i>	5 in AD	4 in AD	4 in AD	5 out of AD
9.5	<i>mmol/kg</i>	0,326 in AD	0,036 in AD	0,389 in AD	0,705 in AD
	<i>mg/kg</i>	820,200 in AD	420,700 in AD	948,600 in AD	1964,000 in AD
	<i>Class</i>	5 in AD	5 in AD	4 in AD	5 in AD
9.8	<i>mmol/kg</i>	0,235 out of AD	0,083 in AD	0,541 in AD	0,396 in AD
	<i>mg/kg</i>	583,600 out of AD	411,100 in AD	1181,000 in AD	844,800 in AD
	<i>Class</i>	5 out of AD	5 in AD	4 in AD	4 in AD

Примітка:
IP – внутрішньочеревне введення
IV – внутрішньовенне введення
Oral – пероральне введення

SC – підшкірне введення
in AD – внутрішнє введення
out of AD – інгаляційний спосіб

На основі результатів скринінгу із застосуванням програми GUSAR проаналізовано потенційну можливість використання досліджуваних сполук як синтетичних субстанцій для комбінованої хіміотерапії або хіміотерапії першої лінії.

Цитотоксичну активність S-естерів тіосульфокислот із 3,4-дизаміщеним бензолним фрагментом спрогнозовано для ліній клітин раку з урахуванням органу ураження (гемопоетична і лімфоїдна тканини, легені, шкіра, кров, яєчник, товста кишка, нирки, молочна залоза) та типу злоякісного новоутворення (лімфома, карцинома, меланома, лейкемія, аденокарцинома) (табл. 10).

Таблиця 10

Результати прогнозування цитотоксичності S-естерів тіосульфокислот на основі вибірки програми GUSAR

Лінія клітин раку / шифр	Сполуки-кандидати									
	2.1	2.2	2.3	2.4	4.1	4.2	4.3	4.4	7.1	7.2
Acute T-lymphoblastic leukemia / <i>MOLT-4</i>	0.894	0.832	0.858	0.735	0.891	0.894	0.930	0.844	0.724	0.842
Adult immunoblastic lymphoma / <i>SR</i>	0.991	0.987	0.978	0.981	0.992	0.991	0.987	0.987	0.970	0.983
Breast carcinoma / <i>MCF7</i>	0.750	0.661	0.513	0.657	0.802	0.750	0.633	0.737	0.680	0.769
Colon adenocarcinoma / <i>HCC 2998</i>	0.898	0.868	0.726	0.779	0.889	0.898	0.801	0.820	0.755	0.815
Lung carcinoma / <i>A549</i>	0.982	0.945	0.853	0.924	0.995	0.982	0.955	0.972	0.825	0.932
Melanoma / <i>SK-MEL-5</i>	0.943	0.921	0.886	0.891	0.947	0.943	0.910	0.906	0.873	0.897
Melanoma / <i>UACC-257</i>	0.842	0.827	0.709	0.748	0.835	0.842	0.785	0.794	0.699	0.765
Melanoma / <i>Malm-3M</i>	0.678	0.674	0.608	0.658	0.647	0.678	0.617	0.659	0.528	0.523
Non-small cell lung carcinoma / <i>NCI-H522</i>	0.958	0.947	0.906	0.912	0.960	0.958	0.944	0.940	0.894	0.931
Non-small cell lung carcinoma / <i>HOP-92</i>	0.958	0.942	0.903	0.914	0.960	0.958	0.938	0.939	0.889	0.926
Ovarian adenocarcinoma / <i>IGROV-1</i>	0.879	0.823	0.716	0.778	0.879	0.879	0.788	0.839	0.706	0.766
Promyeloblast leukemia / <i>HL-60</i>	–	–	–	–	0.515	–	0.622	–	–	–
Renal carcinoma / <i>786-0</i>	0.812	0.767	0.674	0.734	0.792	0.812	0.739	0.773	0.687	0.743

Продовження таблиці 10

Лінія клітин раку / шифр	Сполуки-кандидати									
	5.1	5.2	6.1	6.2	9.1	9.3	9.5	9.8	10.1	10.2
Acute T-lymphoblastic leukemia / <i>MOLT-4</i>	0.862	0.895	0.731	0.834	0.895	0.862	0.889	0.611	0.833	0.861
Adult immunoblastic lymphoma / <i>SR</i>	0.989	0.984	0.984	0.977	0.988	0.983	0.989	0.782	0.991	0.991
Breast carcinoma / <i>MCF7</i>	0.697	0.502	–	–	0.595	0.553	0.614	–	0.616	0.573
Colon adenocarcinoma / <i>HCC 2998</i>	0.866	0.777	0.750	0.652	0.789	0.723	0.798	–	0.877	0.900
Lung carcinoma / <i>A549</i>	0.983	0.903	0.967	0.845	0.940	0.910	0.956	–	0.986	0.973
Melanoma / <i>SK-MEL-5</i>	0.925	0.894	0.894	0.864	0.936	0.917	0.941	0.525	0.942	0.949
Melanoma / <i>UACC-257</i>	0.803	0.706	0.719	0.670	0.818	0.775	0.822	–	0.835	0.849
Melanoma / <i>Malme-3M</i>	0.642	0.612	0.531	–	0.635	0.601	0.642	–	0.663	0.700
Non-small cell lung carcinoma / <i>NCI-H522</i>	0.952	0.924	0.933	0.892	0.952	0.937	0.954	0.658	0.959	0.961
Non-small cell lung carcinoma / <i>HOP-92</i>	0.951	0.925	0.925	0.903	0.948	0.934	0.950	–	0.956	0.960
Ovarian adenocarcinoma / <i>IGROV-1</i>	0.831	0.742	0.778	0.713	0.821	0.763	0.831	–	0.866	0.886
Promyeloblast leukemia / <i>HL-60</i>	–	0.501	–	–	–	–	–	–	–	–
Renal carcinoma / <i>786-0</i>	0.752	0.694	0.679	0.623	0.733	0.705	0.752	–	0.781	0.822

Основним принципом вибору препаратів для медикаментозного лікування в онкології є максимальна ефективність щодо певного типу пухлини на фоні найменшої токсичності, що мінімізує ризики для пацієнта, оскільки зниження функцій органів і систем до III–IV ступеня за класифікацією BOOЗ та Міжнародного протиракового союзу є протипоказанням до застосування протипухлинних препаратів³².

Потенційними перспективними субстанціями з прогнозованою протипухлинною дією (програма GUSAR) можна рекомендувати для подальших експериментальних досліджень S-естери тіосульфокислот з 3,4-дизаміщеним бензольним фрагментом, що відносяться до 5-го класу токсичності, прогнозована протипухлинна дія яких за внутрішньовенного введення відносно окремих ліній клітин раку становить 99%.

³² Онкологія / за ред. Б.Т. Білинського, Ю.М. Стернюка, Я.В. Шпарика. Львів : Медицина світу, 1998. 272 с.

Комп'ютерна програма PASS здійснює фармакологічний скринінг на основі аналізу взаємозв'язків «структура-активність» бібліотеки навчальної вибірки сполук з експериментально встановленою біологічною дією (понад 250 407 біологічно активних потенційних і відомих субстанцій), що дозволяє за структурною формулою спрогнозувати із середньою точністю до 85% у разі змінного контролю з виключенням по одному понад 8000 видів біологічної активності, які включають основні та побічні фармакологічні ефекти, механізми дії, канцерогенність, ембріотоксичність, мутагенність, тератогенність тощо³³.

Використанням програми PASS проведено прогнозування спектру біологічної активності синтезованих функціоналізованих S-естерів тіосульфокислот із 3,4-дизаміщеним бензольним фрагментом (загальна кількість протестованих сполук – 20, загальна кількість видів активності, щодо яких отримано результат, – понад 200) (табл. 11). Результати прогнозування різних видів активності S-естерів тіосульфокислот знаходяться в межах $0,5 < P_a < 0,9$, що в окремих випадках практично підтверджено результатами експериментальних досліджень.

Таблиця 11

Загальні результати прогнозованого фармакологічного скринінгу S-естерів тіосульфокислот (програма PASS)

Загальна кількість протестованих сполук	Загальна кількість протестованих видів активності	Сполуки-кандидати				Сполуки-лідери $P_a > 90\%$
		$P_a > 50\%$	$P_a > 60\%$	$P_a > 70\%$	$P_a > 80\%$	
20	> 200	61	23	5	2	0

Результати фармакологічного скринінгу з використанням програми PASS ілюструють, що протестовані S-естери тіосульфокислот з 3,4-дизаміщеним бензольним фрагментом мають вибіркочувачу фізіологічну активність і є інгібіторами низки ферментів. Для більшості досліджених S-естерів тіосульфокислот, а саме сполук **2.1, 2.3, 4.1, 4.3, 5.1, 5.2, 6.2, 9.1, 9.3, 9.5 і 9.8**, характерна хемопротекторна дія, тоді як для деяких речовин (**2.3, 4.2, 4.3, 6.2**) слід відмітити їхню прогнозовану протигрибкову активність, для сполуки **6.2** – антигельмінтну, для сполуки **9.8** – протизапальну дію. S-естери **4.1-4.4** є інгібіторами тіолоксидази (thiol oxidase inhibitor).

³³ geneXplain platform. URL: <http://genexplain.com/pass/> (дата звернення: 04.03.2020).

**Результати прогнозованого фармакологічного скринінгу
S-естерів тіосульфокислот (програма PASS)**

Види активності	Сполуки-кандидати									
	2.1	2.2	2.3	2.4	4.1	4.2	4.3	4.4	7.1	7.2
Aldehyde oxidase inhibitor	–	–	–	–	0,573	0,532	–	0,553	–	–
Antifungal	–	0,422	0,549	–	0,395	0,533	0,626	0,414	0,336	0,415
Apoptosis agonist	–	–	0,718	–	–	–	0,851	–	–	0,455
Aspulinone dimethylallyltransferase inhibitor	0,544	0,500	0,494	0,467	0,706	0,676	0,664	0,647	–	–
Chemoprotective	0,509	–	0,747	–	0,562	0,327	0,776	–	–	0,342
Glucanate 2-dehydrogenase (acceptor) inhibitor	0,493	0,464	0,617	0,454	0,388	0,451	0,574	–	0,480	–
Peroxidase inhibitor	–	–	–	–	0,440	0,610	0,311	0,588	–	–
Polyporpepsin inhibitor	0,419	0,383	–	0,435	0,406	0,397	–	0,449	0,526	0,493
Sulfur reductase inhibitor	0,357	0,434	0,324	0,444	0,406	0,496	0,373	0,506	–	0,514
Thiol oxidase inhibitor	–	–	–	–	0,592	0,695	0,529	0,622	–	0,312
Thioredoxin inhibitor	0,352	0,377	–	0,423	0,433	0,471	0,322	0,519	–	0,672
TP53 expression enhancer	–	0,408	0,590	–	0,353	0,480	0,638	–	0,515	–
TRPA1 agonist	–	–	0,371	–	–	–	0,500	–	–	0,561
Acaricide	–	–	0,667	0,431	–	–	–	–	–	–
Alanine-tRNA ligase inhibitor	0,462	0,304	0,353	0,338	–	–	–	–	0,462	0,562
Aldehyde oxidase inhibitor	–	0,651	–	–	–	–	–	–	–	–
Antifungal	–	0,433	–	0,511	–	–	–	–	–	0,328
Antiinflammatory	–	–	–	–	0,688	–	–	–	–	–
Apoptosis agonist	–	–	–	0,582	–	–	–	–	–	–
Arylsulfate sulfotransferase inhibitor	0,354	0,620	–	–	–	–	–	–	–	–
Aspulinone dimethylallyltransferase inhibitor	–	0,681	–	–	0,552	0,387	0,414	0,496	–	–
Benzoate-CoA ligase inhibitor	0,582	0,609	0,494	0,473	–	–	–	–	0,473	0,543
Chemoprotective	0,519	0,594	0,435	0,725	0,599	0,665	0,680	0,695	0,555	0,328
CYP2C12 substrate	–	0,624	–	–	–	–	–	–	–	–
Phospholipid-translocating ATPase inhibitor	0,554	0,479	0,474	–	–	–	–	–	0,649	0,617

ВИСНОВКИ

З огляду на представлені в даній роботі результати досліджень щодо синтезу, хімічних властивостей, експериментальних і прогнозованих біологічних властивостей S-естерів тіосульфокислот із 3,4-дизаміщеним бензолним фрагментом проілюстровано, що ці сполуки є перспективними, практично цінними речовинами.

Показано існування кореляції між структурою S-естерів тіосульфокислот, їхньою реакційною здатністю в хімічних і біохімічних реакціях та біологічною активністю, яка базується на специфіці впливу сульфонільної та тіольної компоненти досліджених сполук на їхні інгібуючу та цидну дії проти грампозитивних і грамнегативних бактерій та проти різних видів грибів, що підтверджено експериментальними дослідженнями.

S-естери тіосульфокислот із 3,4-дизаміщеним бензольним фрагментом є інгібіторами активності ряду ферментів, що встановлено даними прогнозованого скринінгу механізму їхньої дії за програмою PASS.

Результати прогнозування різних видів активності S-естерів тіосульфокислот з використанням програми PASS знаходяться в межах $0,5 < P_a < 0,9$, що в окремих випадках практично підтверджено результатами первинних експериментальних досліджень.

Емпіричні дослідження гострої токсичності з використанням програми GUSAR відносять досліджені сполуки до 4–5 класу токсичності за міжнародною класифікацією, що відкриває перспективні напрями пошуку нових практично цінних субстанцій, зокрема нових сполук із цитотоксичною дією.

Визначено шляхи практичного застосування S-естерів тіосульфокислот із 3,4-дизаміщеним бензольним фрагментом як рiстрегуляторiв (рiстстимуляторiв, рiстiнгiбиторiв) односiм'ядольних (овес) i двосiм'ядольних (крес-салат) рослин та ефективних протигрибкових субстанцiй для захисту рослин.

АНОТАЦІЯ

За останні роки значно зросла увага науковців до дисульфуровмісних сполук, а саме до S-естерів тіосульфокислот з функціональними фрагментами зі сторони сульфонільного та тіольного сульфуру, оскільки сферу досліджень цього класу сполук розширили хімічна, фармацевтична, агрохімічна та полімерна галузі. Крім того, S-естери тіосульфокислот є малотоксичними та входять до складу компонентів, виділених із природної сировини – рослин роду *Allium* (ріпчата цибуля *Allium cepa* L., часник *Allium sativum* L.), цвітна капуста *Brassicaoleracea* L. var. *botrytis* та деяких морських водоростей.

Сьогодні дані сполуки все більше значення знаходять у сучасній синтетичній хімії як сульфеніліюючі та сульфонілюючі реагенти.

Запропоновано синтетичні шляхи та умови отримання S-естерів тіосульфокислот із 3,4-дизаміщеним бензольним фрагментом різними шляхами: класичною схемою синтезу взаємодією солей лужних металів тіосульфокислот з відповідними алкілюючими реагентами (алкiлгалогенiдами, диметилсульфатом), конденсацією солей тіосульфокислот із натрієвою сіллю 3-аміно-4-метоксибензен-сульфонілетилсульфокислоти, взаємодією з оксиранами. Проілюстровано в окремих випадках можливість використання альтернативних шляхів синтезу S-естерів 3-аміно-4-метоксибензентіосульфокислоти.

Оцінено реакційну здатність синтезованих S-естерів тіосульфокислот із 3,4-дизаміщеним бензольним фрагментом в умовах лужного гідролізу та вплив природи сульфонільного та тіольного

фрагментів на ступінь конверсії для встановлення стабільності сполук залежно від рН середовища.

Визначено закономірності біологічної активності (гострої токсичності, цитотоксичності, антимікробної, рістрегулюючої тощо) від будови досліджуваних сполук на основі експериментального і комп'ютерного скринінгу (програми GUSAR та PASS). Визначено напрями подальших експериментальних досліджень з метою встановлення практично цінних властивостей синтезованих нових біологічно активних сполук тіосульфатної структури.

ЛІТЕРАТУРА

1. Thiosulfonates as Emerging Reactants: Synthesis and Applications Adv. Synth. Catal / P. Mampuy et al. 2020. 362. 3–64. DOI: 10.1002/adsc.201900864

2. Оае С. Химия органических соединений серы : пер. с япон. ; под ред. Е.Н. Прилежаевой. Москва : Химия, 1975. 512 с.

3. Бартон Д., Оллис У.Д. Общая органическая химия ; ред. Н.К. Кочетков. Москва : Химия, 1983. Том 5: Соединения фосфора и серы. 720 с.

4. Лубенець В.І. Тіосульфонати: синтез і властивості. *Укр. хім. ж.* 2003. Т. 69 (8). С. 114–122.

5. Естери тіосульфокислот: одержання, властивості та перспективи застосування / Н.Я. Менька та ін. *Укр. хім. ж.* 2018. Т. 84. № (9/10). С. 65–97. URL: <https://ucj.org.ua/index.php/journal/issue/view/9/10-2018> (дата звернення: 02.03.2020).

6. Synthesis and study of pesticidal activity of some N-arylthio-1,4-benzoquinone imines / L. Kuzmenko et al. *Biointerface Research in Applied Chemistry*. 2019. Vol. 9. Iss. 5. 4232–4238.

7. (March 15th 2019). Thiosulfonates: The Prospective Substances against Fungal Infections. In: Fungal Infection / V. Lubenets et al. ; Eds. Érico Silva de Loreto and Juliana Simoni Moraes Tondolo, IntechOpen, London. DOI: 10.5772/intechopen.84436

8. Synthesis and antimicrobial properties of 4-acylamino-benzenethiosulfoacid S-esters / V. Lubenets et al. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2017. Vol. 25 (2). 266–274. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsps.2016.06.007>

9. Synthesis and anti-platelet activity of thiosulfonate derivatives containing a quinone moiety / Kh. Bolibrukh et al. *Scientia Pharmaceutica*. 2015. Vol. 83. 221–231. URL: <https://www.researchgate.net/publication/281438155>

10. Aktywnosc przeciwgrzybicza syntetycznych pochodnych allicyny – kontynuacja badan / Urszula Nawrot et al. *Mikologia Lekarska*. 2012. Vol. 4. № 19. 143–146. URL: <http://cornetis.pl/artukul/5853.html>

11. The search of compounds with antiaggregation activity among S-esters of thiosulfonic acids. / T.I. Halenova et al. *Ukr. Biochem. J.* 2015. 87 (5). 83–92. DOI: <https://doi.org/10.15407/ubj87.05.083>
12. Synthesis of new thiosulfonate derivatives with quinone and quinoxaline fragments/ Kh. Bolibrukh et al. *Chemical Technology.* 2013. Vol. 63. 14–20.
13. The importance of rhamnolipid- biosurfactant induced changes in bacterial membrane lipids of *Bacillus subtilis* for the antimicrobial activity of thiosulfonates / Anna Sotirova et al. *Curr. Microbiol.* 2012. Vol. 65 (5). 534–541. URL: <http://link.springer.com/article/10.1007/s00284-012-0191-7>
14. Synthesis Method for Thiosulfonate and Report of Its Insecticidal Activity in *Anagasta kuehniella* (Lepidoptera Pyralidae) / E. Santos et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2012. Vol. 13. 15241-15251. DOI: 10.3390/ijms131115241
15. Modification of Alkyl Esters of 4-Aminobenzenethiosulfonic Acid by s-Triazine Fragment and Investigation of their Growth-Regulative Activity / S. Vasylyuk et al. *Chem. & Chem. Technol.* 2018. Vol. 12. № 1. 24–28. URL: <https://doi.org/10.23939/chcht12.01.024>
16. Influence of surfaceactive rhamnolipid biocomplex and ethylthiosulfanilate on growth and biochemical parameters of plants in oil contaminated soil / A.R. Vanya et al. *Biotechnologia Acta.* 2015. 8 (5). 71–77. DOI: 10.15407/biotech8.05.071
17. Нові технології ефективного захисту текстилю від мікробіологічних пошкоджень / І.А. Мартирисян та ін. Наносистеми, наноматеріали, нанотехнології. *Щоквартальний збірник наукових праць.* Київ : РВВ ІМФ, 2019. Т. 17. № (4). С. 621–636. PACS numbers: 81.05.Lg, 81.16.Fg, 83.80.Mc, 87.85.jf, 87.85.Rs, 87.85.M
18. Патент 2 573 077 Франція : МКИ С 07 D 235/28, А 61 К 31/47. Nouveaux derives thiosulfonates, leur procede de preparation ainsi que les compositions pharmaceutiques les contenant / Sebillе Bernard, Beuzard Yves, Demarne Henri (Франція). № 8417286 ; заявлен. 13.11.84 ; опубл. 16.05.86, РЖХ. 90138П.
19. The S-methyl-(2-methoxycarbonylamino)benzimidazole-5) thiosulfonate as potential antiparasitic agent – action on development of *Ascaris suum* eggs in vitro / M. Dmitryjuk et al. *Annals of Parasitology.* 2019. Vol. 65. supplement 1: Abstracts of the XXV Congress of the Polish Parasitological Society, Warsaw, 9–12 September 2019, 155–156.
20. Ethylthiosulfanilate effect on *Candida tropicalis* / L.B. Oriabinska et al. *Ukr.Biochem.J.* 2017. № 89 (5). С. 70–76. DOI: <https://doi.org/10.15407/ubj89.05.070>
21. Development of new antimicrobial compositions of thiosulfonate structure / V. Lubenets et al. *Chemistry & Chemical technology.* 2013. Vol. 7. № 2. P. 119–124. URL: http://old.lp.edu.ua/fileadmin/ICCT/journal/Vol.7/No_2/01.pdf

22. Effects of thiosulfonates on the lipid composition of rat tissues / A.Z. Pylypets et al. *Ukr.Biochem.J.* 2017. № 89 (6). С. 58–64. DOI: <https://doi.org/10.15407/ubj89.06.056>

23. Баранович Д.Б., Лубенець В.І., Новіков В.П. Синтез S-алкіл 3,4-дизаміщених бензолтіосульфонатів і їх взаємодія з гідроксидом амонію. *Укр. хім. журн.* 1999. Т. 65 (12). С. 130–136.

24. Лубенець В.І., Баранович Д.Б., Новіков В.П. Тіосульфонати на основі оксифенілпохідних. *Укр. хім. журн.* 2001. № 67 (1). С. 45–48.

25. Патент на корисну модель № 64412. Застосування S-метил-4-амінобензентіосульфонату як біоциду для захисту фарб та ґрунток / В.І. Лубенець та ін. у 2011 03717 ; заявл. 28.03.2011 ; опубл. 10.11.2011, Бюл. № 21.

26. Синтез и противомикробная активность эфиров 3,4-дизамещенных бензолтиосульфокислот / В.И. Лубенец и др. *Химико-фарм. журнал.* 2000. № 34 (3). С. 15–18.

27. Baranovich D.B., Lubenets V.I., Novikov V.P. Synthesis of Thiosulfonates with Functional Groups in the Aliphatic Chain. *Russian Journal of Organic Chemistry.* 2001. Vol. 37. № 7. С. 1046–1047. Translated from *Zhurnal Organicheskoi Khimii.* 2001. Vol. 37. № 7. С. 1093–1094. URL: <https://doi.org/10.1023/A:1012499121615>

28. Baranovich D.B., Lubenets V.I., Novikov V.P. Synthesis of S-[2-(4-Aminobenzenesulfonyl)ethyl] and S-[2-(3-Amino-4-methoxybenzenesulfonyl)ethyl] Thiosulfonates. *Russian Journal of General Chemistry.* 2001. Vol. 71. № 11. С. 1827. Translated from *Zhurnal Obshchei Khimii.* 2001. Vol. 71. № 11. С. 1932. URL: <https://doi.org/10.1023/A:1013987618313>

29. Синтез S-[2-(арилсульфоніл)етил]тіосульфонатів та їх гідроліз / В.І. Лубенець та ін. *Укр. хім. журн.* 2001. № 67 (12). С. 103–109.

30. Патент на винахід UA 63685 А. Україна. МПК 7 C07C381/00, C07C381/04. Заміщені арилсульфонілетилові S-естери тіосульфокислот, спосіб їх отримання, алкілюючі реагенти солей тіосульфокислот / В.І. Лубенець В.І. та ін. № 2003054921 ; заявл. 29.05.2003 ; опубл. 15.01.2004, Бюл. № 1.

31. A Comparison of the Antibacterial and Antifungal Activities of Thiosulfate Analogues of Allicin / R. Leontiev et al. *Scientific RePortS.* 2018. 8. 1–19. DOI: 10.1038/s41598-018-25154-9

32. The human allicin-proteome: S-thioallylation of proteins by the garlic defence substance allicin and its biological effects / C.H. Martin et al. *Free Radical Biology and Medicine.* 2019. 131. 144–153. URL: doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.11.022

33. Лабинская А.С. Микробиология с техникой микробиологических исследований. Москва : Медицина, 1972. 480 с.

34. Фунгібактерицидна активність деяких тіосульфоестерів / О.З. Комаровська та ін. *Вісник НУ «Львівська політехніка». Хімія, технологія речовин та їх застосування.* 2001. № 426. С. 137–140.

35. Вивчення залежності біологічної активності тіосульфонатів від кислотної і тіольної складової / Д.Б. Баранович та ін. *Вісник ДУ «Львівська політехніка»*. Хімія, технологія речовин та їх застосування. 2000. № 395. С. 96–99.

36. QNA-based ‘Star Track’ QSAR approach / D.A. Filimonov et al. *Journal SAR and QSAR in Environmental Research*. 2009. 20. 679–709. URL: <https://doi.org/10.1080/10629360903438370>

37. GUSAR software online. URL: <http://www.pharmaexpert.ru/GUSAR/AcuToxPredict/> (дата звернення: 04.03.2020).

38. Онкологія / за ред. Б.Т. Білинського, Ю.М. Стернюка, Я.В. Шпарика. Львів : Медицина світу, 1998. 272 с.

39. geneXplain platform. URL: <http://genexplain.com/pass/> (дата звернення: 04.03.2020).

Information about authors:

Baranovych D. B.,

Candidate of Chemical Sciences,
Associate Professor of Department of Technology of Biologically
Active Substances, Pharmacy and Biotechnology
Lviv Polytechnic National University
12, S. Bandery Str. Lviv, 79000, Ukraine

Lubenets V. I.,

Doctor of Chemical Sciences, Professor,
Professor of the Department of Technology of Biologically
Active Substances, Pharmacy and Biotechnology
Lviv Polytechnic National University
12, S. Bandery Str. Lviv, 79000, Ukraine