

Введение Своеобразие структуры и свойств, а также коммерческая доступность гиперразветвленных (ГР) полмиэфирополиолов (Boltorn H) определяют все возрастающий интерес к этим дендритоподобным системам [1-5]. В основе их синтеза лежат процессы конденсации 2,2-дигидроксиметилпропионовой кислоты с оксиэтилированным пентаэритритом. В зависимости от генерации ГР полиэферы представляют собой плоские (вторая генерация) или сферические структуры (четвертая и более высокие генерации) с пространственно не загруженным ядром и большим количеством функциональных групп, расположенных, главным образом, на периферии макромолекулы (рис.1). Наличие слож- Рис. 1 - Идеализированные структуры Boltorn H₂₀(a), H₃₀(b), H₄₀(c) ноэфирных связей определяют малую токсичность (ЛД₅₀>2000мг/кг) и биodeградируемость таких 3D- систем. Компактная упаковка обеспечивает их хорошую растворимость в органических средах, а пространственная доступность ядра и высокая удельная концентрация терминальных групп позволяют использовать ГР полиэферы в качестве наноконтейнеров и наноплатформ для различных, в том числе биологически активных субстратов [6]. ГР полмиэфирополиолы (Boltorn H) образуют прочные ассоциаты за счет Н-связей с участием гидроксильных и карбонильных групп [7,8], поэтому важной проблемой является модификация терминальных ОН-групп. Это позволяет придать модифицированным структурам комплекс новых химических, биологических и комплексобразующих свойств, повышенную мобильность макромолекул. Ранее нами был проведен комплекс исследований по функционализации ГР полмиэфирополиолов с введением фосфор-, кремний-, карбоксильных и аминогрупп [9-13]. Задачей настоящей работы явился синтез не описанных ранее р-толуолсульфанатных производных ГР полмиэфиров и оценка их биологической активности. Экспериментальная часть В работе использовали ГР полмиэфирополиолы второй, третьей и четвертой генераций (Boltorn H₂₀, H₃₀ и H₄₀) фирмы Perstorp Speciality Chemicals AB, Швеция с 16, 32 и 64 концевыми ОН группами. Синтез полмиэфирополиотозилатов проводили путем замещения гидроксильных групп на тозилатные фрагменты реакцией с хлорангидридом р-толуолсульфоукислоты в присутствии триэтиламина. Аппаратура ИК- спектры записаны на ИК Фурье спектрометре Spectrum 400(Perkin Elmer) с приставкой НВПО «Алмаз» KRS-5: разрешение 4 см⁻¹, диапазон съемки 4000-400см⁻¹. Спектры ЯМР ¹H записаны на многофункциональном спектрометре «Avance 400» (Bruker) с рабочей частотой 400 МГц. Синтез полмиэфирополиотозилатов Навеску 0,01 М гиперразветвленного полмиэфирополиола Boltorn H₂₀(1), H₃₀(2) и H₄₀(3) выдерживали при 1400С в течении 40 мин. для обезвоживания и разрушения самоассоциатов. После охлаждения до 500С соединения (1-3) растворили в 50 мл метиленхлорида (либо смеси бензол-ацетон), добавили 0,2 М триэтиламина. Затем медленно прикапывали раствор стеклометрического количества тозилатхлорида. Реакцию

вели при 250С в течении 30-40 часов. Реакционную смесь промыли водным 2% раствором NaHCO_3 , затем сушили, растворитель удалили в вакууме. В остатке получили желто-коричневые смолы соединения (4-6) с выходом 62-73%

Спектральные характеристики полученных соединений: Соединение(4) $\text{BH}_{20}(-\text{OSO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3\text{-p})_6$: ИК-спектр, $\nu, \text{см}^{-1}$: 3448(ОН связ.); 2960 ($\text{CH}_3\text{asCH}_2\text{as}$); 2887 (CH_2S); 1734 (C=O); 1359,1174 (SO_2); 1232 (C-O), 1119(O-C) эфир., 750($\delta\text{CH}_3, \text{CH}_2$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1,05-1,35м, (OC(O)CCCH_3); 2,33-2,47м ($\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$), 3,56-3,71м (OCH_2CH_2); 4,10-4,35м ($\text{CH}_2\text{OC(O)}$); 7,15-7,91м ($-\text{C}_6\text{H}_4-$). Соединение (5) $\text{BH}_{30}(-\text{OSO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3\text{-p})_{13}$ ИК-спектр, ν , см-1: 3451(ОН связ.); 2954(CH_3as , CH_2as); 2883(CH_2s); 1732(C=O); 1361,1175(SO_2); 1221 (C-O); 1120(O-C)эфир.;752($\delta\text{CH}_3, \text{CH}_2$). Спектр ЯМР ^1H , δ ,м.д.: 1,05-1,32м (OC(O)CCCH_3); 2,33-2,47 м ($\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$); 3,55-3,72 м (OCH_2CH_2);4,10-4,30м ($\text{CH}_2\text{OC(O)}$); 7,14-7,91 м ($-\text{C}_6\text{H}_4-$). Соединение (6) $\text{BH}_{40}(-\text{OSO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3\text{-p})_{26}$ ИК-спектр, ν , см-1: 3442(ОН связ.); 2981 ($\text{CH}_3\text{as}, \text{CH}_2\text{as}$); 2885 (CH_2S);1731(C=O); 1362,1173(SO_2)1221(C-O);1120(O-C)эфир.,751($\delta\text{CH}_3, \text{CH}_2$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1,04-1,32м (OC(O)CCCH_3);2,32-2,46м ($\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$); 3,60-3,72м (OCH_2CH_2); 4,12-4,21м ($\text{CH}_2\text{OC(O)}$); 7,15-7,90м ($-\text{C}_6\text{H}_4-$).

Определение фунгицидной активности Для проведения испытаний на противогрибковую активность использовали штампы, поддерживаемые в коллекции ФГУН «Казанский Научно-Исследовательский Институт Эпидемиологии и Микробиологии Роспотребнадзора РФ», *Candida albicans* и *Aspergillus niger*. Скрининговые исследования антимикотической активности соединений проводили аппликационным диско-диффузионным методом на модифицированном агаре Сабуро. Посевы тест-культур (суспензию спор) наносили из расчета 1 млн КОЕ/чашка. Исследуемые вещества растворяли в ацетоне для получения 10% раствора. Полученный раствор наносили на бумажные стерильные диски. Диски высушивали в стерильных условиях до полного удаления растворителя и помещали в чашку с культурой. Посевы инкубировали в течение 2-4 суток при 280С. В качестве положительных контролей использовали диски с противогрибковыми препаратами «Амфотерицин» и «Нистатин». Зона задержки роста до 1 мм (зона лизиса) - очень слабая активность, 1-2мм (слабая активность), 2-3мм (умеренная активность), 3-5мм (высокая активность). Обсуждение результатов Впервые синтезированы гиперразветвленные полиэфирополитозилаты (4-6), содержащие в терминальных положениях толуолсульфанатные группы (рис.2). Рис. 2 - Схема синтеза гиперразветвленных полиэфирополитозилатов Структуру продуктов и степень функционализации определяли методами ИК и ЯМР ^1H спектроскопии. В ИК спектре отмечено уменьшение интенсивности сигналов ОН-групп в области 3442-3451 см^{-1} и появление интенсивных полос поглощения SO_2 -группы (1360,1174 см^{-1}). В ЯМР ^1H спектре фиксируется сигналы протонов CH_3 - групп ароматические ядра в области 2.3-2.5 м.д., а также протонов фениленового кольца (7.15-7.90 м.д.) тозилатного фрагмента. Путем сравнения интегральных

интенсивностей этих полос с интенсивностью полос резонанса протонов CH₃- и CH₂-O- фрагментов сложноэфирного остова гиперразветвленной макромолекулы определена степень функционализации исходного полиола. Установлено, что соединение (4) содержит 6 тозилатных (Ts) групп, степень функционализации 37,5%, в соединении (5) - 13 Ts групп (40,6%), в соединении (6) - 26 Ts фрагментов (40,6%). Из этих данных следует, что модификации подвергаются лишь стерически наиболее доступные терминальные OH-группы, причем, по-видимому, из 2 геминальных гидроксиметильных фрагментов в реакции этерификации участвует только один. Это обусловлено значительным объемом толуолсульфонатных групп, близкое соседство которых стерически затруднено. Тозилатмодификация гиперразветвленных полиэфиров нарушают прочную самоассоциацию макромолекул, поэтому синтезированные соединения (4-6) хорошо растворяются не только в таких полярных растворителях как ДМСО, ДМФА, ацетон и этанол, но и в малополярных (хлороформ) и ароматических (бензол) средах (табл.1). Таблица 1 - Растворимость гиперразветвленных полиэфиropолиолов и их тозилатных производных

Соединения	Растворимость
(OH) ₁₆ H-20	ДМСО, ДМФА, ацетон, этанол (мало растворимо в CCl ₄ , бензол, H ₂ O, гексане)
(OH) ₃₂ H-30	ДМСО, ДМФА, ацетон, этанол (мало растворимо в CCl ₄ , бензол, H ₂ O, гексане)
(OH) ₆₄ H-40	ДМСО, ДМФА, ацетон, этанол (мало растворимо в CCl ₄ , бензоле, H ₂ O, гексане)
(OSO ₂ C ₆ H ₄ CH ₃ -p) ₆	(OH) ₁₀ H-20 ДМСО, ДМФА, ацетон, этанол, бензол, хлороформ (мало растворимо в CCl ₄ , H ₂ O, гексане)
(OSO ₂ C ₆ H ₄ CH ₃ -p) ₁₃	(OH) ₁₉ H-30 ДМСО, ДМФА, ацетон, этанол, бензол, хлороформ (мало растворимо в CCl ₄ , H ₂ O, гексане)
(OSO ₂ C ₆ H ₄ CH ₃ -p) ₂₆	(OH) ₃₈ H-40 ДМСО, ДМФА, ацетон, этанол, бензол, хлороформ (мало растворимо в CCl ₄ , H ₂ O, гексане)

Оценена противогрибковая активность соединений (4-6) к штаммам *Candida albicans* и *Aspergillus niger*. В табл.2 приведены по фунгицидной активности синтезированных соединений. В качестве контроля использовали диски с противогрибковыми препаратами «Амфотерицин» и «Нистатин». Зона лизиса 2-3 мм - умеренная активность, 3-5 мм - высокая активность. Таблица 2 - Фунгицидная активность соединений (4), (5) и (6) к некоторым штаммам грибов

Соединения	<i>Candida albicans</i>	<i>Aspergillus niger</i>
[H ₂₀]- (OTs) ₆ (4)	3мм 4мм	[H ₃₀]- (OTs) ₁₃ (5) 2мм 3мм
[H ₄₀]- (OTs) ₂₆ (6)	0 6мм	Амфотерицин - 14мм Нистатин 5мм

Установлено, что соединения (4,5) обладают умеренной активностью по отношению к культуре *Candida albicans*. Все синтезированные тозилатные производные (4-6) проявляют высокую активность по отношению к штаммам *Aspergillus niger*, но уступают стандартному препарату «Амфотерицин». Таким образом, нами впервые синтезированы гиперразветвленные полиэфиropолитозилатные 2,3 и 4 генераций, доказано их строение и определена степень функционализации. Установлено, что введение тозилатных групп увеличивает растворимость макромолекул в малополярных и ароматических средах. Показано, что полученные соединения обладают

умеренной и высокой фунгицидной активностью по отношению к культурам *Candida* и *Aspergillus*.