Journal of Chemistry of Goods and Traditional Medicine

J Chem Good Trad Med, Volume 3, Issue 3, 2024 Chemistry of Goods

ENANTIOMER (R)- VA (S)-4-METIL-4-ETIL-5-METILENTIAZOLIDINLARNING STEREOKIMYOVIY XUSUSIYATLARI VA BIOLOGIK FAOLLIGI

Tohir Xasanboyevich Abdullayev
Tojikiston Milliy Fanlar Akademiyasi Kimyo instituti, Organik sintez laboratoriyasi katta ilmiy xodim, kimyo fanlari nomzodi, dotsent
https://orcid.org/0000-0003-2630-8540
E-mail: tolibshoh@mail.ru

Ibrohimjon Rahmonovich Asqarov
Andijon davlat universiteti, Kimyo kafedrasi professori, kimyo fanlari doktori, O‘zbekistonda xizmat ko‘rsatgan ixtirochi, O‘zbekiston TABOBAT Akademiyasi raisi
https://orcid.org/0000-0003-1625-0330

Muzafar Djumayevich Isobayev
Tojikiston Milliy Fanlar Akademiyasi Kimyo instituti, Organik sintez laboratoriyasi professori, kimyo fanlari doktori
https://orcid.org/0000-0001-5664-1956

Elmurod Xoliqulovich Po'latov
Tojikiston Milliy Fanlar Akademiyasi Kimyo instituti, Organik sintez laboratoriyasi bosh ilmiy xodimi, kimyo fanlari doktori
https://orcid.org/0000-0002-0052-5961

DOI: https://doi.org/10.55475/jcgtm/vol3.iss3.2024.326

Kalit so‘zlar:
Geterosikllar, tautomerizm, PMR spektroskopiyasi, kvant -imyoviy hisob, optik faol tiazolidintion, biologik faollik

Annotatsiya
Ushbu maqolada oltingugurt tutuvchi geterohalqalarning hosil bo'lish reaktsiyasining ba'zi turlari xaqida ma`lumot beriladi. Tiazolidin geterotsikllari kabi besh a'zoli tuzilmalar bo'lsa, endotsiklik azot atomi va ekzotsiklik oltingugurt atomi o'rtasida protonning migratsiyasi bilan bog'liq bo'lgan tion-tiol tautomer muvozanati yuzaga keladi. Termodinamik xususiyatlardan olingan ma'lumotlar va turli xil konfiguratsiya holatlarining barqarorligi haqidagi ma'lumotlar ularni amalga oshirish uchun tanlangan shartlarga qarab keyingi reaktsiyalarni rejalashtirish imkonini beradi.

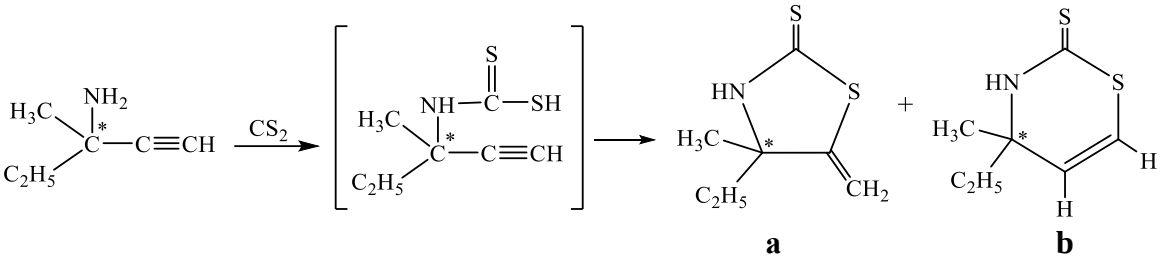
Ratsemik va optik faol "4-metil-4-etil-5-metilenetiazolidin-2-tionlar" preparatlarining biologik sinovlari ular turli bakteriyalar shtammlariga nisbatan turli darajadagi bakteriostatik va bakteritsid ta'sirga ega ekanligini ko'rsatdi.

Havola uchun
Abdullayev, T. X., Asqarov, I. R., Isobayev, M. D., & Po’latov, E. X. ENANTIOMER (R)- VA (S)-4-METIL-4-ETIL-5-METILENTIAZOLIDINLARNING STEREOKIMYOVIY XUSUSIYATLARI VA BIOLOGIK FAOLLIGI. Tovarlar Kimyosi Va Xalq Tabobati Jurnali, 3(3). https://doi.org/10.55475/jcgtm/vol3.iss3.2024.326

Asetilen aminlarining uglerod disulfidi bilan reaksiyasi birinchi bo'lib [1-3] mualliflari tomonidan tasvirlangan. Shuni ta'kidlash kerakki, qo'shimcha mahsulotlarning shakllanishiga, shuningdek, hosil bo'lgan mahsulotlarning tarkibiy xususiyatlari bo'yicha tabiatiga etarlicha e'tibor berilmagan.

Ko'rib chiqilayotgan ishda, tarkibida oltingugurt saqlagan geterohalqalarning hosil bo'lishi reaktsiyasining ba'zi tasavvurlari keltirilgan. Ma'lum bo'lishicha, bu holda reaksiya asosan besh a'zoli

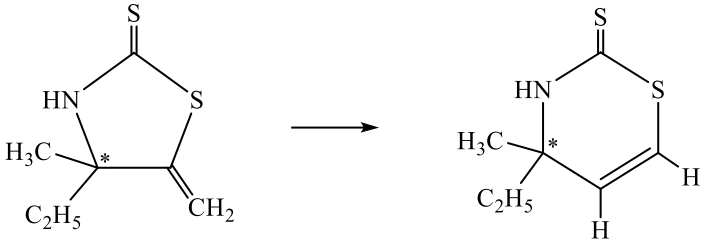
geterosikllar **1** va juda oz miqdorda olti a'zoli tiazin izomerlari **2** hosil bo'lishi bilan [**3, 4**] sxema bo'yicha boradi.



a **b**

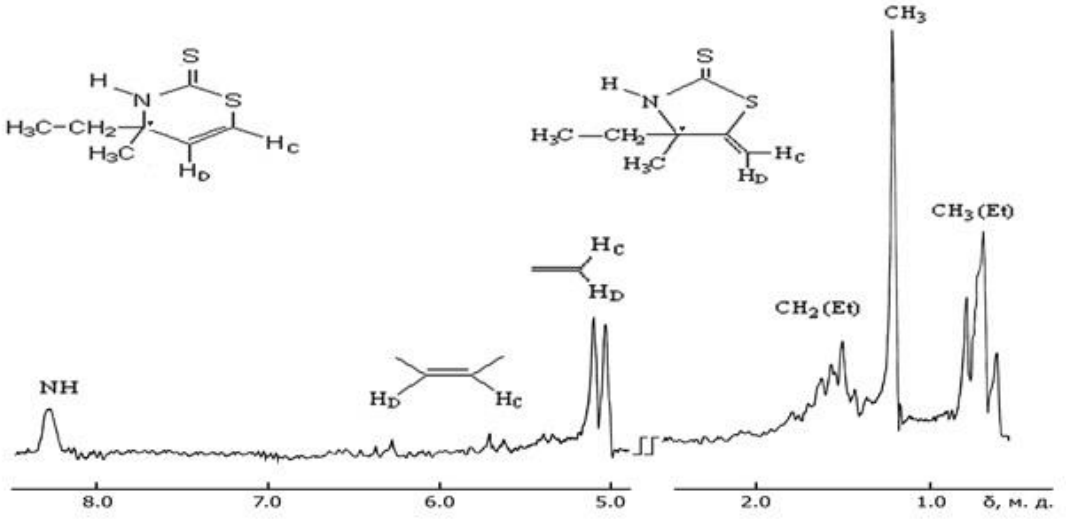
Reaksiya spirtli muhitda o'tkazildi. Reaksiyaning borishi yupqa qatlamli xromatografiya (YQX) va IQ spektroskopiyasi yordamida uch tomonlama bog'lanishning yo'qolishi va mos keladigan funktsional guruhlarning signallari paydo bo'lishi bilan kuzatildi.

Ratsemik reaktsiya mahsulotining YaMR spektrlarini o'rganayotganda, uglerod disulfidining asetilen aminlari bilan o'zaro ta'siri tion guruhi yo'nalishi bo'yicha boshqarilishi va etiniltiomochevina oraliq moddasi hosil bo'lishi, keyinchalik manfiy to'yingan asetilen uglerod uch bog`i atomlari ta'siri ostida ekanligi ma'lum bo'ldi. Birinchi holatda besh a'zoli tiazolidin geterotsikllari **a**, ikkinchi holatda esa olti a'zoli tiazin mahsulotlari **b** hosil bo'lishi kuzatiladi. Tsiklizatsiya mahsulotlarining nisbati va ularning hosil bo'lish ehtimoli besh a'zoli geterosikllarning besh a'zoli metilen bog`dagi germinal protonlaridagi va olti a`zoli geterohalqalarning vitsinal protonlaridagi signallarining nisbati bilan belgilanadi, bu erda geminal va vitsinalga mos keladigan ikki turdagi signallar mavjudligi aniqlandi.



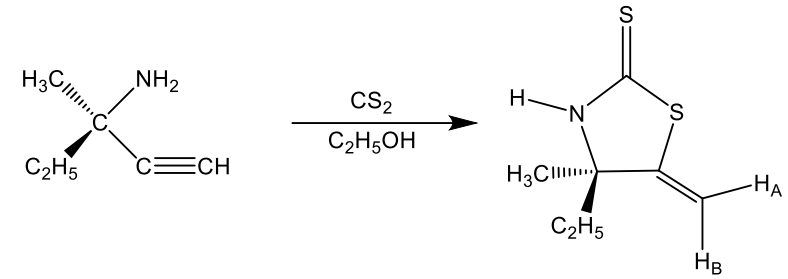
a **b**

Shuni ta'kidlash kerakki, etilen guruhlari protonlarining integral intensivligiga ko'ra, reaksiya mahsulotlarining nisbati **b** tiazin geterosikllarining miqdori 5% dan ko'p emasligi aniqlandi.

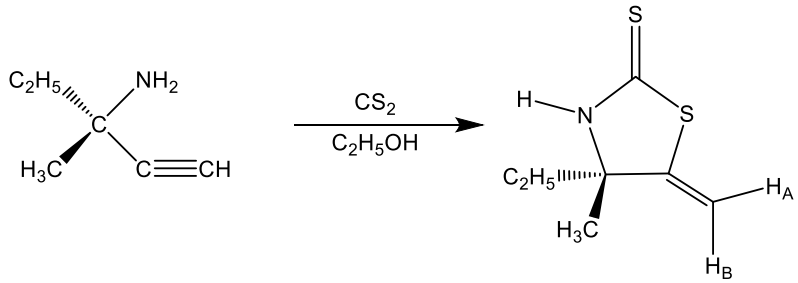


1-Rasm. DMSO-D6 eritmasida olti a'zoli izomer **2** aralashmasi bilan 4-metil-4-etil-5-metilenetiazolidin (**1**) PMR 1H spektri (100 MGts).

Ortiqcha miqdordagi uglerod disulfid aralashmasini tegishli o.a aminlar **(1)-(R)** va **(1)-(S)** bilan qaynatish orqali optik faol tiazolidinetionlar **(2)-(R)** va **(2)-(S)** oldindi va ularni disatereomerizatsiya [2, 4, 5] usuli yordamida 4 soat davomida spirtda ajratildi:



(1)-(R) **(2)-(R)**

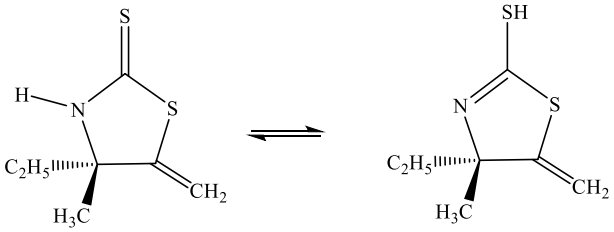


(1)-(S) **(2)-(S)**

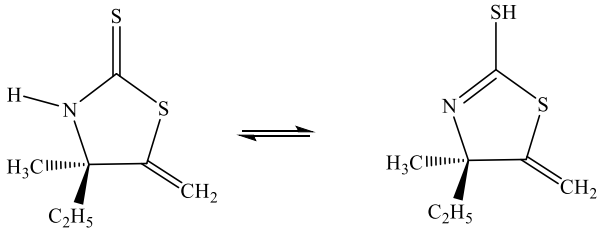
Tozalangan mahsulot efirdan qayta kristallanish orqali olindi. Xuddi shunday sharoitlarda faollikni biologik jihatdan solishtirish uchun rasemik (R+S)-tiazolidintion (rasemat) olingan. Mahsulot unumi 85-90%.

Aylanishning o'ziga xos burchaklari xona haroratida natriyli chiroq bilan polarimetrda o'lchandi va $[\alpha]_D^{25}$**((2)-(R))**=+3,80^0 (c. 2,11; hlf.), $[\alpha]_D^{25}$**((2)-(S))**=– 4,17^0 (c. 1,99; hlf.) larni tashkil etdi.

Tiazolidin geterohalqalari kabi besh a'zoli tuzilmalar uchun kutilganidek, endotsiklik azot atomi va ekzotsiklik oltingugurt atomi o'rtasida protonning migratsiyasi bilan bog'liq bo'lgan tion-tiol tautomer muvozanati yuzaga keladi. **[6-8]**da ko'rsatilganidek, bu muvozanat birinchi navbatda mahsulot joylashgan muhit sharoitiga va boshqa ko'p hollarda u olingan erituvchining turiga bog'liq. Optik faol shakllarda bu muvozanat quyidagicha ko'rinadi:



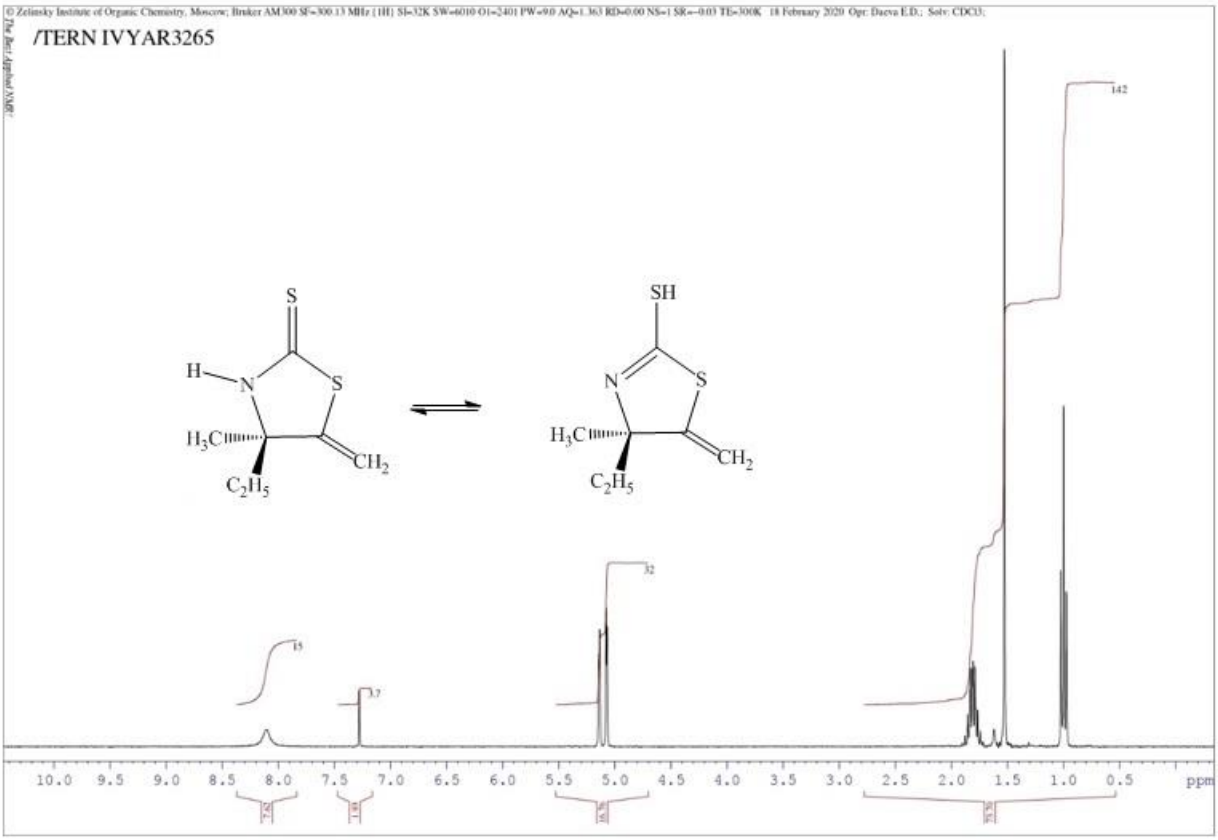
1a, (S)-(-) **1b, (S)-(-)**



1a, (R)-(+) **1b, (R)-(+)**

Olingan birikmaning PMR spektrlari taklif qilingan strukturani tasdiqlaydi (1-rasm). 7,27 m.d. da NH protonining signali bilan tion tuzilishiga xos bo'lgan asosiy proton signallariga qo'shimcha

ravishda, tiol guruhi protonining 8,10 m.d. da kichik tepalik xarakteristikasi ham mavjud, bu tion-tiol tautomerizmining mavjudligini ko'rsatadi.



2- rasm. Xloroform eritmasidagi (R)-(+)-4-metil-4-etil-5-metilenetiazolidin (1a, (R)-(+)) NMR 1H spektri (300,13 MGts).

Turli tautomer holatlarida joylashgan sintezlangan optik faol mahsulotlarning o'rganilayotgan tuzilmalari uchun termodinamik xususiyatlarni aniqlashtirish uchun biz «Gaussian» kompyuter dasturlar paketidan foydalangan holda, past strukturali holatlar uchun DFT usuli bilan kvant kimyoviy hisobini o'tkazdik [9].

Kvant kimyoviy hisob-kitoblariga ko'ra, neytral sharoitda tion holati ikki shakldan (tion-tiol) eng barqaror hisoblandi.

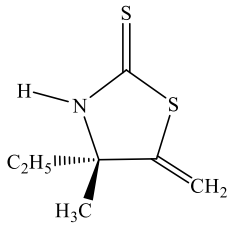
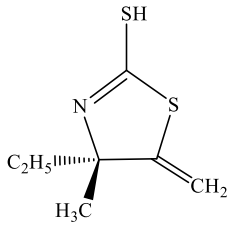
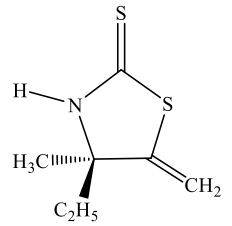
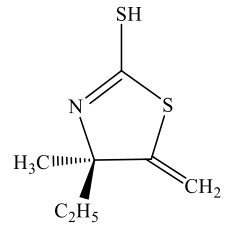
Termodinamik xususiyatlardan olingan ma'lumotlar va turli xil konfiguratsiya holatlarining barqarorligi haqidagi ma'lumotlar ularni amalga oshirish uchun tanlangan shartlarga qarab keyingi reaktsiyalarni rejalashtirish imkonini beradi. Shuningdek, kvant kimyoviy hisob-kitoblari natijalari elektron zichligi taqsimoti ma'lumotlari asosida o'rganilayotgan tuzilmalarning potentsial reaktsiya markazlari haqida aniq nazariy g'oyalarni beradi.

Olingan birikmalarning tuzilishi IQ va PMR spektrlari yordamida isbotlangan.

1-jadval.

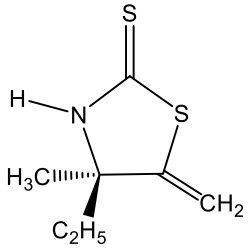
Optik faol besh a'zoli geterotsikllarning tautomer holatlarining termodinamik xususiyatlari

Modda	Strukturasi	Emin, a.u.	E(Thermal), KCal/Mol	CV, Cal/Mol-Kelvin	S, Cal/Mol-Kelvin

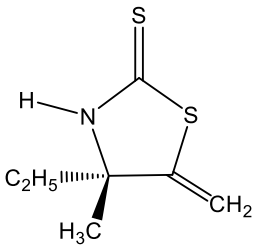
1a, (S)-(-)		-1118.784	114.397	41.438	104.469
1b, (S)-(-)		-1118.746	111.840	43.124	107.116
1a, (R)-(+)		-1118.783	114.452	41.362	102.463
1b, (R)-(+)		-1118.749	111.823	43.021	105.850

Ma'lumki [10, 11] tiazolidinetionlar keng ko'lamli biologik faollikni, shu jumladan fungitsid xususiyatlarini va yuqori o'simlik hujayralari turlarining o'sish regulyatorini namoyish etadi. Bu borada tiazolidinetionlar tarkibida g‘o‘zaning verticillium viltiga qarshi faolligi alohida qiziqish uyg‘otadi. Faollikni oshirishning bir usullaridan optik faol tiazolidintiyonlarga o'tishdir.

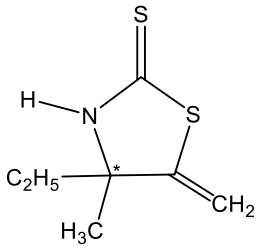
Olingan "4-metil-4-etil-5-metilenetiazolidin-2-tionlar" preparatlarining optik faol shaklda va rasematda biologik faolligi o'rganildi.



(2)-(R)



(2)-(S)



(2)-(R+S) Рацемат

Taqdim etilgan birikmalardan 12 ta probirkadagi 1 ml dan 4 mkg dan 20 000 mkg gacha bo'lgan preparat miqdoridan kelib chiqqan holda, suyuq Giss ozuqa muhitida ketma-ket suyultirishlar tayyorlandi. 13-naycha sinov o`tkazilayotgan tur uchun nazorat vazifasini o'tadi.

Har bir probirkaga go'sht-peptonli agarda o'stirilgan mikroorganizmlarning tekshirilgan turlarining yangi kulturasi sepildi. Barcha holatlarda mikrobial yuk bir xil edi - 1 ml uchun 20 000 mikrob tanasi. Ekinlar 36-37 °C haroratda inkubatsiya qilingan. Bakteriostatik ta'sirni o'rganish uchun kultura 24 soatdan keyin go'sht-peptonli agarda, 72 soatdan keyin esa bakteritsid ta'sirini aniqlash uchun tekshirildi. Metilen ko'k nazorat sifatida sinovdan o'tkazildi.

Tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, o'rganilgan dorilar **(2)-(R)** 156-312 mkg / ml dozada 625 mkg/ml dozada oltin va epidermal stafilokokk, ichak tayoqchasi, Klebsiella va dizenteriya

tayoqchasiga qarshi bakteriostatik va bakteritsid ta'sir ko'rsatadi. **(2)-(S)** uzumlarda 312-625 mkg/ml dozasi oltin va epidermal stafilokokk Klebsiella, Proteus, ichak va dizenteriya tayoqchalariga bakteriostatik va bakteritsid ta'sir ko'rsatadi. **Ratsemat** 156-312 mkg/ml dozada epidermal, oltin stafilokokk, proteus va dizenteriya tayoqchalariga, Klebsiella va ichak tayoqchasiga qarshi 625-1250 mkg/ml dozada bakteriostatik faollikka ega.

Nazorat sifatida metilen ko'k sinovdan o'tkazildi, u 20 000 mkg / ml dozada ko'k-yashil yiringli tayoqchalar, ichak tayoqchasi va Proteusga bakteritsid ta'sir ko'rsatadi, va antrakoid uchun oltin stafillokok uchun 625 mkg / ml dozada ko`rsatadi.

Shunday qilib, rasemik va optik faol "4-metil-4-etil-5-metilenetiazolidin-2-tionlar" preparatlarining biologik sinovlari [12] ularning oltin va epidermal stafillokok, klebsiella, proteus, ichak tayoqchasi va dizenteriya tayoqchalariga qarshi turli darajadagi bakteriostatik va bakteritsid ta'sirga ega ekanligini ko'rsatdi.

Adabiyotlar:

1. Reactions of Acetylenic Primary Amines / G. F. Hennion, E. G.Teach // - J. Am. Chem. Soc. 1953. -V.75. -P.4297-4300.
2. Венгер, Э. Ф. Синтез, внутримолекулярные взаимодействия и стереохимия аминопроизводных ацетиленового ряда: автореф. дисс. канд. хим. наук. // Институт химии им. В.И. Никитина АН РТ. Душанбе, 1989.
3. ЯМР хиральных молекул. II. Внутримолекулярные взаимодействия в тиазолидинтионах / М. Д. Исобаев, Э. Х. Венгер, Е. М. Глазунова // ЖОрХ. 1986. -№ 22. -Вып. 5. -С. 978-983.
4. Разделение рацемического 3-метил-3-аминопентина-1 на оптически активные антиподы, путем диастереомеризации [Separation of racemic 3-methyl-3-aminopentine-1 to optically active antipodes by diastereomerisation] / Абдуллаев Т.Х., Исобаев М.Д., Аскаров И.Р., Абдуллаев О.Ш. // Журн. Химии Товаров и Народной медицины – т.2, №2. – 2023. – с. 30-36. DOI: httpi://doi.org/10.55475/jcgtm/vol2.iss2.2023.170 [J. Chem. Good and Trad. Med. // – vol.2, #2. – 2023. – pp. 36-43. DOI: httpi://doi.org/10.55475/jcgtm/vol2.iss2.2023.170]
5. Асимметрический синтез на основе ацетиленовых аминов / Абдуллаев Т.Х., Исобаев М.Д., Пулатов Э.Х. // Материалы X Междунар. научно-практич. конф. «Проблемы и перспективы химии товаров и народной медицины», г. Андижан, 14-15 сентября 2023, с. 21-24.
6. Гетероциклические соединения, содержащие связанные фармакофорные структурные фрагменты / М.Д. Исобаев, Э.Х. Пулатов, Т.Х. Абдуллаев, М.З. Турдиалиев, Дж. Тоиров // Материалы Международной научной конференции «Проблемы и перспективы товарной химии и народной медицины», Андижан, 16-18, сентября, 2022. с. 97-99
7. Исобаев, М. Д. Тион-тиольная таутомерия в пятичленных гетероциклах / М. Д. Исобаев, Э. Х. Пулатов, Р. Б. Хусенов, Г. А. Ташбаев // Доклады АН РТ 2004. -Т. 47. -№ 12. -С. 23-26.
8. Исобаев, М. Д. Асиметрические тиазолидинтионы // 1-ой Международной конференции «Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алколоидов»: сборник тезисов Т. 1 / М. Д. Исобаев, Э. Х. Пулатов, Р. Х. Хусенов // Москва, Россия. 2001. -С. 126.
9. Gaussian 09, Revision A.02, Frisch M. J., etc. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016
10. Chemistry and biological activity of thiazolidinones / S.P. Singh, S.D. Parmar, K. Raman // Chem. Rev. 1981. -V. 81. -P. 175-203.
11. Synthesis and anrimicrobical activity of novel 2-thiazolylimino-5-arylidene-4-thiazolidinones / P. Vicini, A. Geronikaki and et all. // Bioorg. Med. Chem. 2006. -V. 14. -P. 3859-3864.

12. Биологически активные тиазолидинтионы в оптически активном состоянии/ Абдуллаев Т.Х. // XI международная научно-практическая конференция «Проблемы и перспективы химии товаров и народной медицины», Андижанский госуниверситет, 11-12 сентября 2024, г. Андижан, с. 19-21.

Journal of Chemistry of Goods and Traditional Medicine

J Chem Good Trad Med, Volume 3, Issue 3, 2024 Chemistry of Goods

СТЕРЕОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЭНАНТИОМЕРНЫХ (R)- И (S)-4-МЕТИЛ-4-ЭТИЛ-5-МЕТИЛЕНТИАЗОЛИДИНОВ

Тохир Хасанбоевич Абдуллаев
Институт химии Национальной Акатемии Наук Таджикистана, Старший научный сотрудник лаборатории органического синтеза, кандидат химических наук, доцент
https://orcid.org/0000-0003-2630-8540
E-mail: tolibshoh@mail.ru

Ибрагим Рахманович Аскаров
Андижанский государственный университет, профессор кафедры химии, доктор химических наук, Заслужанный изобретатель Узбекситана, председатель Академии ТАБОБАТ Узбекистана
https://orcid.org/0000-0003-1625-0330

Музафар Джумаевич Исобаев
Институт химии Национальной Акатемии Наук Таджикистана, Профессор лаборатории органического синтеза, доктор химических наук
https://orcid.org/0000-0001-5664-1956

Элмурод Холикулович Пулатов
Институт химии Национальной Акатемии Наук Таджикистана, Главный научный сотрудник лаборатории органического синтеза, доктор химических наук
https://orcid.org/0000-0002-0052-5961

DOI: https://doi.org/10.55475/jcgtm/vol3.iss3.2024.326

Ключевые слова:
Гетероциклы, таутомерия, ПМР спектроскопия, квантовохимический расчет, оптически активный тиазолидинтион, биологическая активность

Аннотация

В работе приводятся некоторые видения реакции образования серосодержащих гетероциклов. В случае пятичленных структур типа тиазолидиновых гетероциклов имеет место тион-тиольное таутомерное равновесие, связанное с миграцией протона между эндоциклическим атомом азота и экзоциклическим атомом серы. Данные термодинамических характеристик и информации об устойчивости различных конфигурационных состояний дают возможность планирования дальнейших реакций, в зависимости от выбранных условий их проведения.

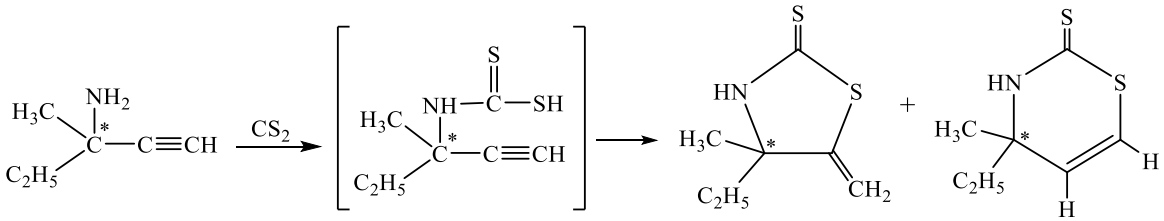
Биологические испытания препаратов рацемических и оптически активных “4–метил-4-этил-5-метилентиазолидин-2-тионов” показали, что они обладают разной степенью бактериостатического и бактерицидного действия в отношению к различным штаммам бактерий.

Как цитировать

Абдуллаев, Т. Х., Аскаров, И. Р., Исобаев, М. Д., & Пулатов, Э. Х. СТЕРЕОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЭНАНТИОМЕРНЫХ (R)- И (S)-4-МЕТИЛ-4-ЭТИЛ-5-МЕТИЛЕНТИАЗОЛИДИНОВ. Журнал химии товаров и народной медицины, 3(3). https://doi.org/10.55475/jcgtm/vol3.iss3.2024.326

Впервые реакция ацетиленовых аминов с сероуглеродом описана авторами работ [**1-3**]. Необходимо отметить, что образование побочных продуктов, а также природа получаемых продуктов с точки зрения структурных особенностей было уделено не достаточное внимание.

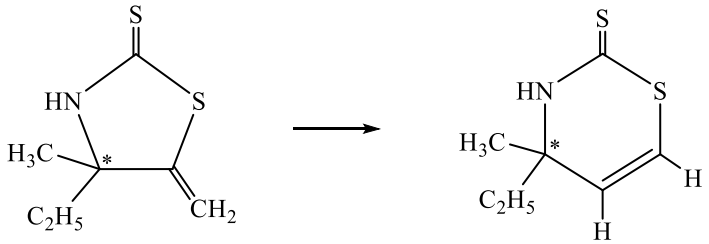
В рассматриваемом случае изложены некоторые видения реакции образования серосодержащих гетероциклов. Выяснилось, что в данном случае реакция протекает с образованием преимущественно пятичленных гетероциклов **1** и в очень малых количествах шестичленных тиазиновых изомеров **2**, в соответствии со схемой [**3, 4**].



a **b**

Реакция проводилась в спиртовой среде. Ход реакции контролировался тонкослойной храмотографией (ТСХ) и ИК спектроскопией по исчезновению тройной связи и появления сигналов соответствующих функциональных групп.

При рассмотрении ЯМР спектров рацемического продукта реакции выяснилось, что взаимодействие сероуглерода с ацетиленовыми аминами контролируется в направлении тионной группы и промежуточно образуется этинилтиомочевина, которая в последствии под действием отрицательно насыщенных ацетиленовых атомов углерода при тройной связи. В одном случае наблюдается образование пятичленных тиазолидиновых гетероциклов **a**, а во втором случае - шестичленных тиазиновых продуктов **b**. Соотношение продуктов циклизации и вероятность их образования определены по соотношении сигналов от геминальных протонов метиленовой связи в пятичленных и вицинальных протонов от шестичленных гетероциклов, где обнаружены два типа сигналов, соответствующих геминальным и вицинальным протонам двойной связи.



a **b**

Необходимо отметить, что согласно интегральной интенсивности протонов этиленовых групп определены соотношения продуктов реакции, количество тиазиновых гетероциклов **b** составляет не более 5%-ов.

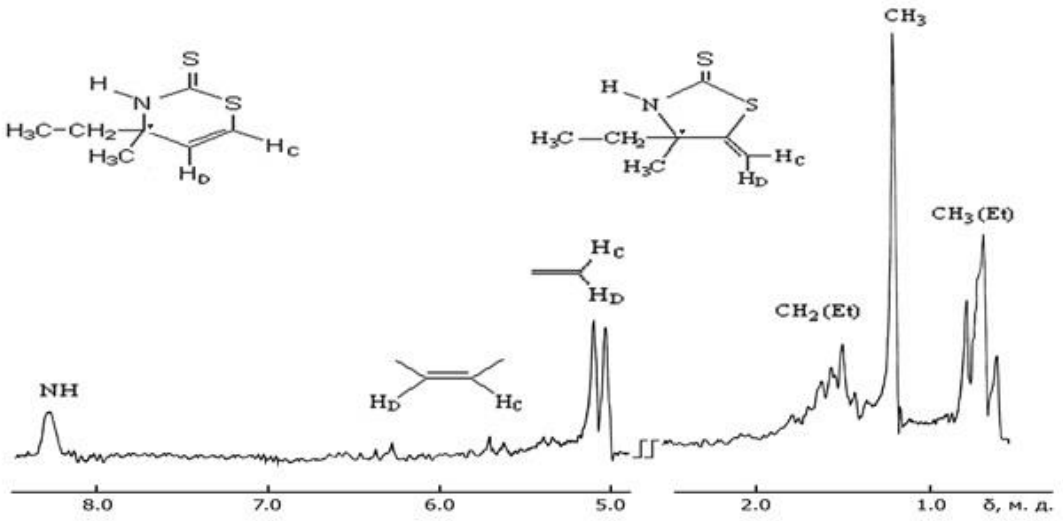
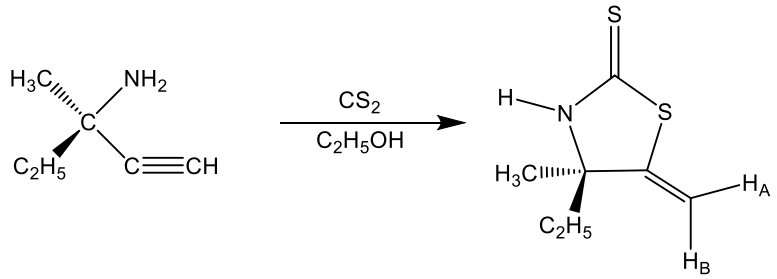
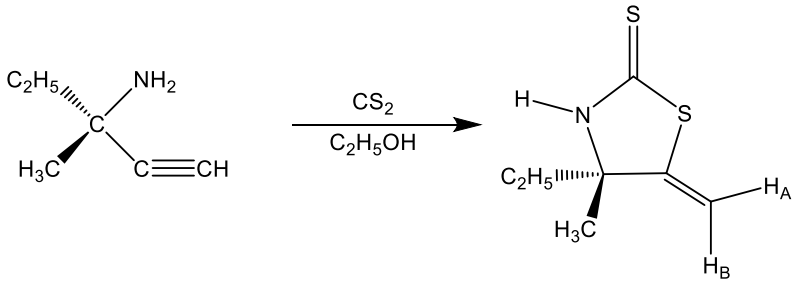


Рис. 1. ПМР ^{1}H спектр (100 МГц) 4-метил-4-этил-5-метилентиазолидина (**1**) с примесью шестичленного изомера **2** в растворе ДМСО-D_6.

Оптически активные тиазолидинтионы **(2)-(R)** и **(2)-(S)** получены нами при кипячении смеси избытка сероуглерода с соответствующими о.а. аминами **(1)-(R) и (1)-(S)**, которые были разделены путем дисатереомеризации **[2, 4, 5]** в течении 4 часов в спирте:



(1)-(R) **(2)-(R)**



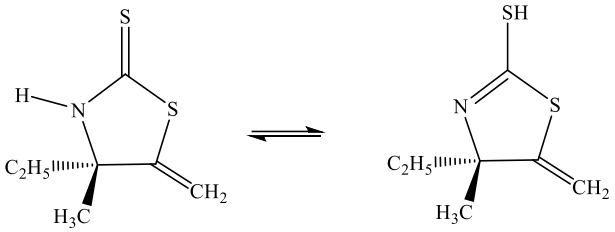
(1)-(S) **(2)-(S)**

Очищенный продукт получали перекристаллизацией из эфира. В аналогичных условиях получен рацемический **(R+S)**–тиазолидинтион (рацемат), с целью сравнения активности в биологическом плане. Выход продуктов 85 – 90%.

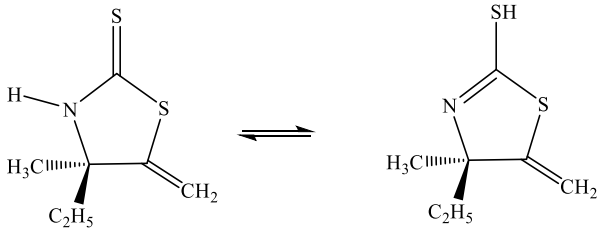
Удельные углы вращения измерены на поляриметре с натриевой лампой при комнатной температуре и составляют $[\alpha]_D^{25}$**((2)-(R))**=+3,80^0 (с. 2,11; хлф.), $[\alpha]_D^{25}$**((2)-(S))**=– 4,17^0 (с. 1,99; хлф.).

Как и следовало ожидать для пятичленных структур типа тиазолидиновых гетероциклов имеет место тион-тиольное таутомерное равновесие, связанное с миграцией протона между эндоциклическим атомом азота и экзоциклическим атомом серы. Как указано в работах [**6-8**], данное равновесие прежде всего зависит от условий среды, в которой

находится данный продукт и во многих других случаях, от типа растворителя в котором он получен. В случае оптически активных форм данное равновесие выглядит следующим образом:



1a, (S)-(-) **1b, (S)-(-)**



1a, (R)-(+) **1b, (R)-(+)**

Спектры ПМР полученного соединения подтверждают предложенную структуру (Рис. 1). Кроме основных сигналов протона, присущих тионному строению с сигналом от протона NH в области 7,27 м.д., еще присутствует небольшой пик, характерная протону тиольной группы в области 8,10 м.д., что свидетельствует о наличии тион-тиольной таутомерии в данном соединении.

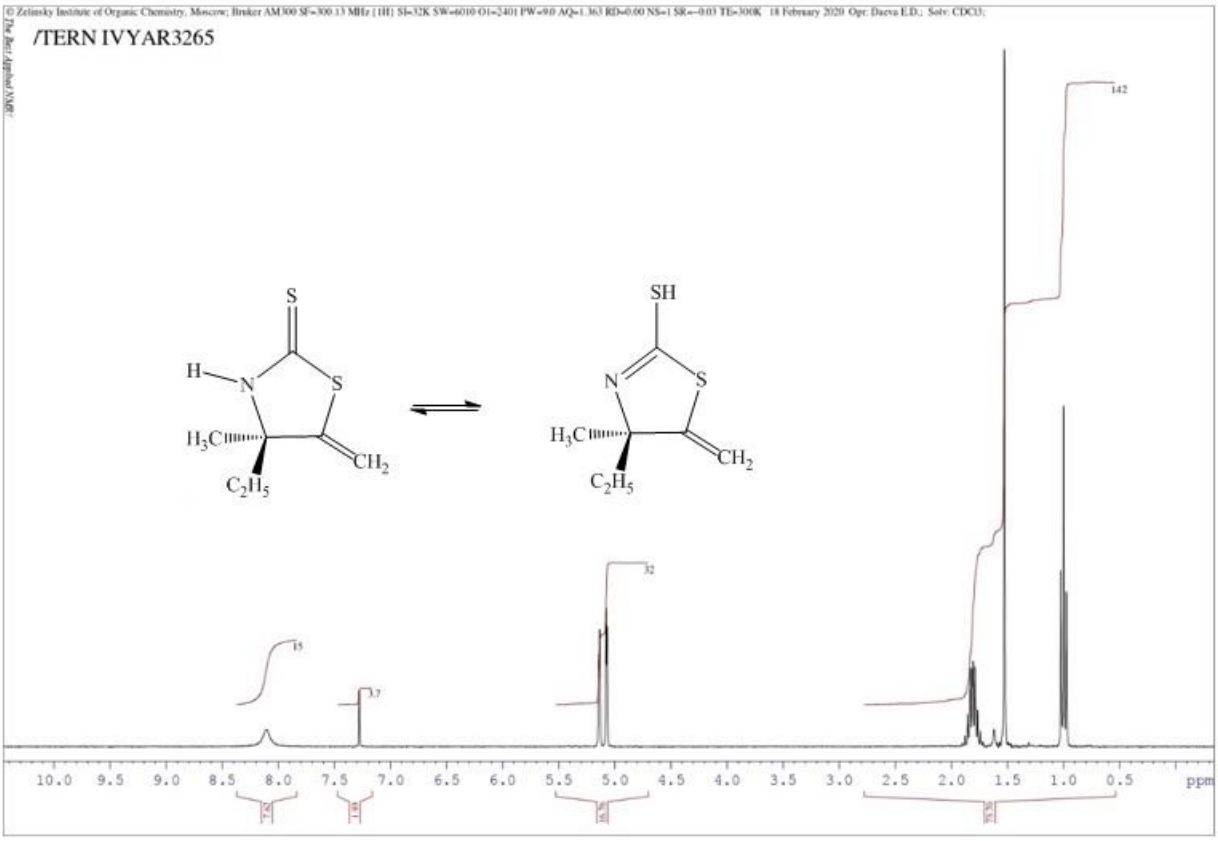


Рис. 1. ПМР ^{1}H спектр (300.13 МГц) (R)-(+)-4-метил-4-этил-5-метилентиазолидина (**1a, (R)-(+))** в растворе хлороформ.

С целью выяснения термодинамических характеристик для изучаемых структур синтезированных оптически активных продуктов, находящихся в различных таутомерных состояниях, нами был проведен квантовохимический расчёт с использованием компьютерным пакетом программ «Gaussian», с приближением метод DFT для низко-структурных состояний [**9**].

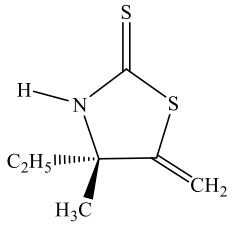
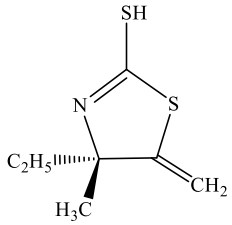
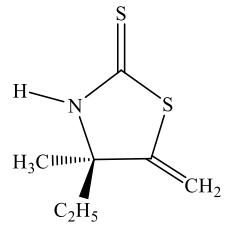
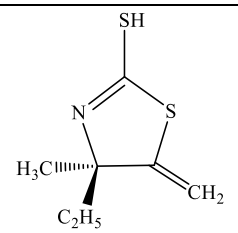
По данным квантовохимических расчётов, в нейтральных условиях тионное состояние является наиболее стабильным из двух форм (тион-тиол).

Данные термодинамических характеристик и информации об устойчивости различных конфигурационных состояний дают возможность планирования дальнейших реакций, в зависимости от выбранных условий их проведения. А также, результаты квантовохимических расчетов дают четкие теоретические представления о потенциальных реакционных центрах исследуемых структур на основе данных распределения электронной плотности.

Строение полученных соединений доказано с помощью ИК– и ПМР–спектров.

Таблица 1.

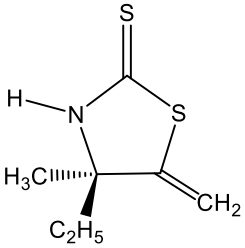
Термодинамические характеристики таутомерных состояний оптически активных пятичленных гетероциклов

Соед.	Структура	Emin, a.u.	E(Thermal), KCal/Mol	CV, Cal/Mol-Kelvin	S, Cal/Mol-Kelvin
1a, (S)-(-)		-1118.784	114.397	41.438	104.469
1b, (S)-(-)		-1118.746	111.840	43.124	107.116
1a, (R)-(+)		-1118.783	114.452	41.362	102.463
1b, (R)-(+)		-1118.749	111.823	43.021	105.850

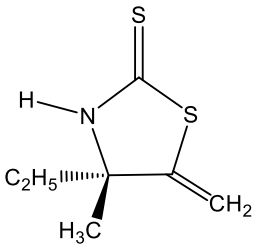
Известно [**10, 11**], что тиазолидинтионы проявляют широкий спектр биологической активности, в том числе, фунгицидные свойства и регулятора роста культуры клеток высших

растений. Особый интерес в этом плане имеет обнаруженная у тиазолидинтионов активность против вертициллезного вильта хлопчатника. Одним из вариантов повышения активности является переход к оптически активным тиазолидинтионам.

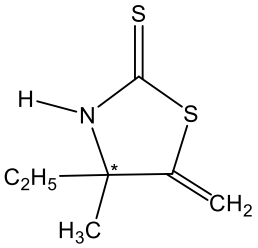
Было проведено исследование биологической активности, полученных препаратов “4–метил-4-этил-5-метилентиазолидин-2-тионов” в оптически активном виде и в рацемате.



(2)-(R)



(2)-(S)



(2)-(R+S) Рацемат

Из представленных соединений готовился ряд последовательных разведений на жидкой питательной среде Гисса, из расчёта с содержания в 1 мл от 4 мкг до 20000 мкг препарата в 12 пробирках. 13–я пробирка служила контролем испытуемой культуры.

В каждую пробирку засевалась свежая культура из испытуемых видов микроорганизмов, выращенных на мясо–пептонном агаре. Во всех случаях микробная нагрузка была одинаковой–20000 микробных тел в 1 мл. Посевы инкубировались при температуре 36–37^{O}C. Для изучения бактериостатического действия отсев культуры на мясо–пептонном агаре производился через 24 часа, а для выявления бактерицидного действия через 72 часа. В качестве контроля была испытана метиленовая синь.

Исследованиями установлено, что среди изучаемых препаратов **(2)-(R)**, в дозах 156-312 мкг/мл проявляют бактериостатическое и бактерицидное действие в отношении стафилококков золотистого и эпидермального, кишечной палочки, клебсиеллы и дизентерийной палочки, в дозах 625 мкг/мл на протей. **(2)-(S)** в лозах 312-625 мкг/мл бактериостатически и бактерицидно действует на золотистый и эпидермальный стафилококки, клебсиеллу, протей, кишечную и дизентерийную палочку. **Рацемат**, в дозах 156-312 мкг/мл оказывает бактериостатическую активность в отношении эпидермального, золотистого стафилококков, протея и дизентерийной палочки, а в дозах 625-1250 мкг/мл по отношении клебсиеллы и кишечной палочки.

В качестве контроля была испытана метиленовая синь, которая в дозе 20000 мкг/мл действует бактерицидно на палочку сине–зелёного гноя, кишечную палочку и протея. В дозе 625 мкг/мл на золотистый стафилококк и на антракоид.

Таким образом, проведенные биологические испытания препаратов рацемических и оптически активных “4–метил-4-этил-5-метилентиазолидин-2-тионов” показали **[12]**, что они обладают разной степенью бактериостатического и бактерицидного действия в отношении стафилококков золотистого и эпидермального, клебсиеллы, протея, кишечной и дизентерийной палочки.

Литературы:

1. Reactions of Acetylenic Primary Amines / G. F. Hennion, E. G.Teach // - J. Am. Chem. Soc. 1953. -V.75. -P.4297-4300.
2. Венгер, Э. Ф. Синтез, внутримолекулярные взаимодействия и стереохимия аминопроизводных ацетиленового ряда: автореф. дисс. канд. хим. наук. // Институт химии им. В.И. Никитина АН РТ. Душанбе, 1989.
3. ЯМР хиральных молекул. II. Внутримолекулярные взаимодействия в тиазолидинтионах / М. Д. Исобаев, Э. Х. Венгер, Е. М. Глазунова // ЖОрХ. 1986. -№ 22. -Вып. 5. -С. 978-983.
4. Разделение рацемического 3-метил-3-аминопентина-1 на оптически активные антиподы, путем диастереомеризации [Separation of racemic 3-methyl-3-aminopentine-1 to

optically active antipodes by diastereomerisation] / Абдуллаев Т.Х., Исобаев М.Д., Аскаров И.Р., Абдуллаев О.Ш. // Журн. Химии Товаров и Народной медицины – т.2, №2. – 2023. – с. 30-36. DOI: httpi://doi.org/10.55475/jcgtm/vol2.iss2.2023.170 [J. Chem. Good and Trad. Med. // – vol.2, #2. – 2023. – pp. 36-43. DOI: httpi://doi.org/10.55475/jcgtm/vol2.iss2.2023.170]

5. Асимметрический синтез на основе ацетиленовых аминов / Абдуллаев Т.Х., Исобаев М.Д., Пулатов Э.Х. // Материалы X Междунар. научно-практич. конф. «Проблемы и перспективы химии товаров и народной медицины», г. Андижан, 14-15 сентября 2023, с. 21-24.

6. Гетероциклические соединения, содержащие связанные фармакофорные структурные фрагменты / М.Д. Исобаев, Э.Х. Пулатов, Т.Х. Абдуллаев, М.З. Турдиалиев, Дж. Тоиров // Материалы Международной научной конференции «Проблемы и перспективы товарной химии и народной медицины», Андижан, 16-18, сентября, 2022. с. 97-99

7. Исобаев, М. Д. Тион-тиольная таутомерия в пятичленных гетероциклах / М. Д. Исобаев, Э. Х. Пулатов, Р. Б. Хусенов, Г. А. Ташбаев // Доклады АН РТ 2004. -Т. 47. -№ 12. -С. 23-26.

8. Исобаев, М. Д. Асиметрические тиазолидинтионы // 1-ой Международной конференции «Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алколоидов»: сборник тезисов Т. 1 / М. Д. Исобаев, Э. Х. Пулатов, Р. Х. Хусенов // Москва, Россия. 2001. -С. 126.

9. Gaussian 09, Revision A.02, Frisch M. J., etc. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016

10. Chemistry and biological activity of thiazolidinones / S.P. Singh, S.D. Parmar, K. Raman // Chem. Rev. 1981. -V. 81. -P. 175-203.

11. Synthesis and anrimicrobical activity of novel 2-thiazolylimino-5-arylidene-4-thiazolidinones / P. Vicini, A. Geronikaki and et all. // Bioorg. Med. Chem. 2006. -V. 14. -P. 3859-3864.

12. Биологически активные тиазолидинтионы в оптически активном состоянии/ Абдуллаев Т.Х. // XI международная научно-практическая конференция «Проблемы и перспективы химии товаров и народной медицины», Андижанский госуниверситет, 11-12 сентября 2024, г. Андижан, с. 19-21.

Journal of Chemistry of Goods and Traditional Medicine

J Chem Good Trad Med, Volume 3, Issue 3, 2024 Chemistry of Goods

STEREOCHEMICAL CHARACTERISTICS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF ENANTIOMERIC (R)- AND (S)-4-METHYL-4-ETHYL-5-METHYLENETHIAZOLIDINES

Tohir Kh. Abdullaev
Institute of Chemistry of the National Academy of Sciences of Tajikistan, Senior researcher of the Laboratory of Organic Synthesis, Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor
https://orcid.org/0000-0003-2630-8540

Ibragim R. Askarov
Andijan State University, Professor of the Department of Chemistry, Doctor of Chemistry, Honored Inventor of Uzbekistan, Chairman of the TABOBAT Academy of Uzbekistan
https://orcid.org/0000-0003-1625-0330

Muzafar D. Isobaev
Institute of Chemistry of the National Academy of Sciences of Tajikistan, Professor of the Laboratory of Organic Synthesis, Doctor of Chemical Sciences
https://orcid.org/0000-0001-5664-1956

Elmurod Kh. Pulatov
Institute of Chemistry of the National Academy of Sciences of Tajikistan, Chief Researcher of the Laboratory of Organic Synthesis, Doctor of Chemical Sciences
https://orcid.org/0000-0002-0052-5961

DOI: https://doi.org/10.55475/jcgtm/vol3.iss3.2024.326

Keywords:
Heterocycles, tautomerism, PMR spectroscopy, quantum chemical calculation, optically active thiazolidinthione, biological activity

Abstract

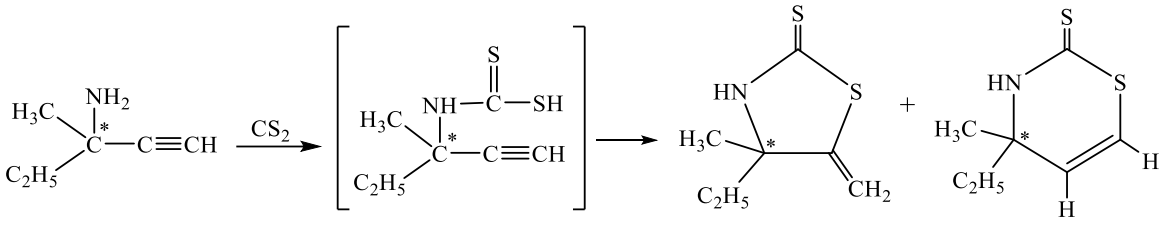
The paper presents some visions of the reaction of formation of sulfur-containing heterocycles. In the case of five-membered structures of the thiazolidine heterocycle type, a thione-thiol tautomeric equilibrium occurs, associated with the migration of a proton between the endocyclic nitrogen atom and the exocyclic sulfur atom. Data on thermodynamic characteristics and information on the stability of various configuration states make it possible to plan further reactions, depending on the selected conditions for their implementation.

Biological tests of racemic and optically active “4-methyl-4-ethyl-5-methylenethiazolidin-2-thiones” showed that they have different degrees of bacteriostatic and bactericidal action in relation to various strains of bacteria.

How to Cite

Abdullaev, T. K., Askarov, I. R., Isobaev, M. D., & Pulatov, E. K. STEREOCHEMICAL CHARACTERISTICS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF ENANTIOMERIC (R)- AND (S)-4-METHYL-4-ETHYL-5-METHYLENETHIAZOLIDINES. Journal of Chemistry of Goods and Traditional Medicine, 3(3). https://doi.org/10.55475/jcgtm/vol3.iss3.2024.326

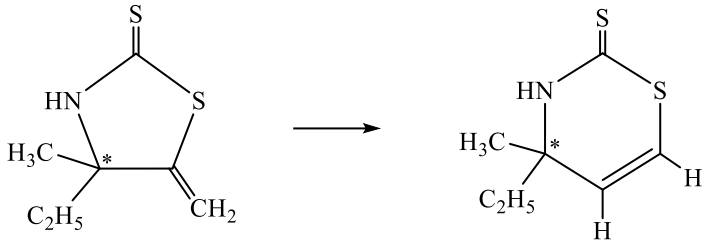
The reaction of acetylenic amines with carbon disulfide was first described by the authors of **[1-3]**. It should be noted that the formation of by-products, as well as the nature of the resulting products from the point of view of structural features, was not given sufficient attention. In the case under consideration, some visions of the reaction of the formation of sulfur-containing heterocycles are presented. It was found that in this case the reaction proceeds with the formation of predominantly five-membered heterocycles **1** and in very small quantities of six-membered thiazine isomers **2**, in accordance with the scheme [**3, 4**].



a **b**

The reaction was carried out in an alcohol medium. The reaction progress was monitored by thin-layer chromatography (TLC) and IR spectroscopy by the disappearance of the triple bond and the appearance of signals from the corresponding functional groups.

When examining the NMR spectra of the racemic reaction product, it was found that the interaction of carbon disulfide with acetylenic amines is controlled in the direction of the thione group and ethynylthiourea is formed intermediately, which subsequently, under the action of negatively saturated acetylenic carbon atoms at the triple bond, is formed. In one case, five-membered thiazolidine heterocycles **a** are formed, and in the second case, six-membered thiazine products **b**. The ratio of cyclization products and the probability of their formation are determined by the ratio of signals from the geminal protons of the methylene bond in the five-membered and vicinal protons from the six-membered heterocycles, where two types of signals were detected, corresponding to the geminal and vicinal protons of the double bond.



a **b**

It should be noted that according to the integral intensity of the protons of the ethylene groups, the ratios of the reaction products are determined; the amount of thiazine heterocycles **b** is no more than 5%.

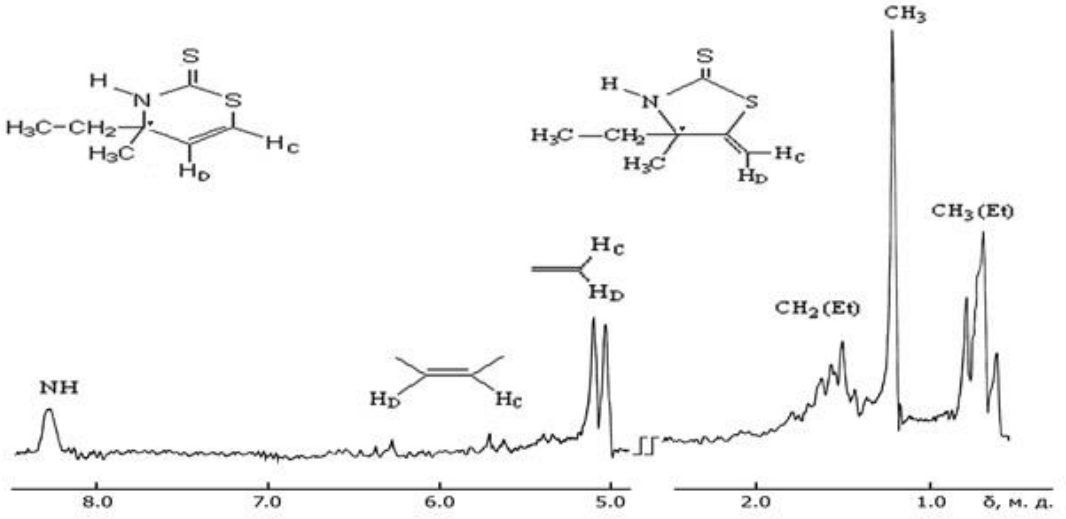
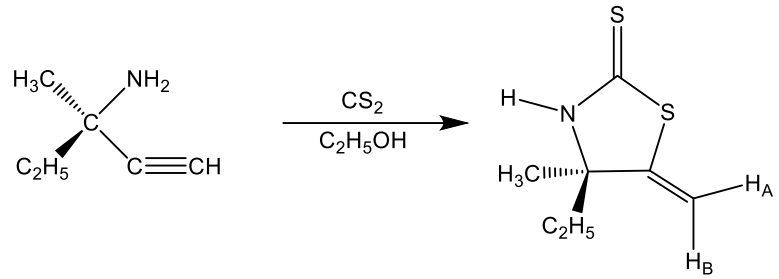
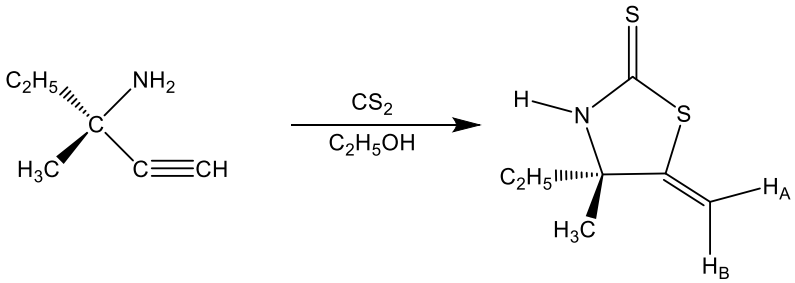


Fig. 1. NMR 1H spectrum (100 MHz) of 4-methyl-4-ethyl-5-methylenethiazolidine (1) with an admixture of six-membered isomer 2 in DMSO-D6 solution.

Optically active thiazolidinthiones **(2)-(R)** and **(2)-(S)** were obtained by us by boiling a mixture of excess carbon disulfide with the corresponding o.a. amines **(1)-(R)** and **(1)-(S),** which were separated by disatereomerization [**2, 4, 5]** for 4 hours in alcohol:



(1)-(R) **(2)-(R)**

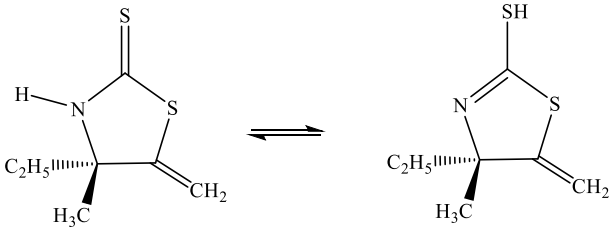


(1)-(S) **(2)-(S)**

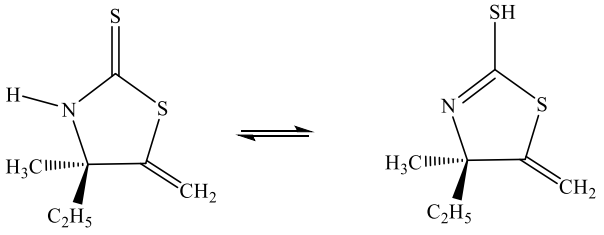
The purified product was obtained by recrystallization from ether. Under similar conditions, racemic **(R+S)**-thiazolidinthione (racemate) was obtained for the purpose of comparing biological activity. The yield of products was 85–90%.

The specific rotation angles were measured using a sodium lamp polarimeter at room temperature and are $[\alpha]_D^{25}$**((2)-(R))**=+3,80^0 (c. 2,11; hlf.), $[\alpha]_D^{25}$**((2)-(S))**=– 4,17^0 (c. 1,99; hlf.).

As expected for five-membered structures of the thiazolidine heterocycle type, a thione-thiol tautomeric equilibrium occurs, associated with the migration of a proton between the endocyclic nitrogen atom and the exocyclic sulfur atom. As indicated in [**6-8**], this equilibrium depends primarily on the conditions of the environment in which the product is found and, in many other cases, on the type of solvent in which it was obtained. In the case of optically active forms, this equilibrium looks as follows:



1a, (S)-(-) **1b, (S)-(-)**



1a, (R)-(+) **1b, (R)-(+)**

The PMR spectra of the obtained compound confirm the proposed structure (Fig. 1). In addition to the main proton signals inherent in the thione structure with a signal from the NH proton in the region of 7.27 ppm, there is also a small peak characteristic of the thiol group proton in the region of 8.10 ppm, which indicates the presence of thione-thiol tautomerism in this compound.

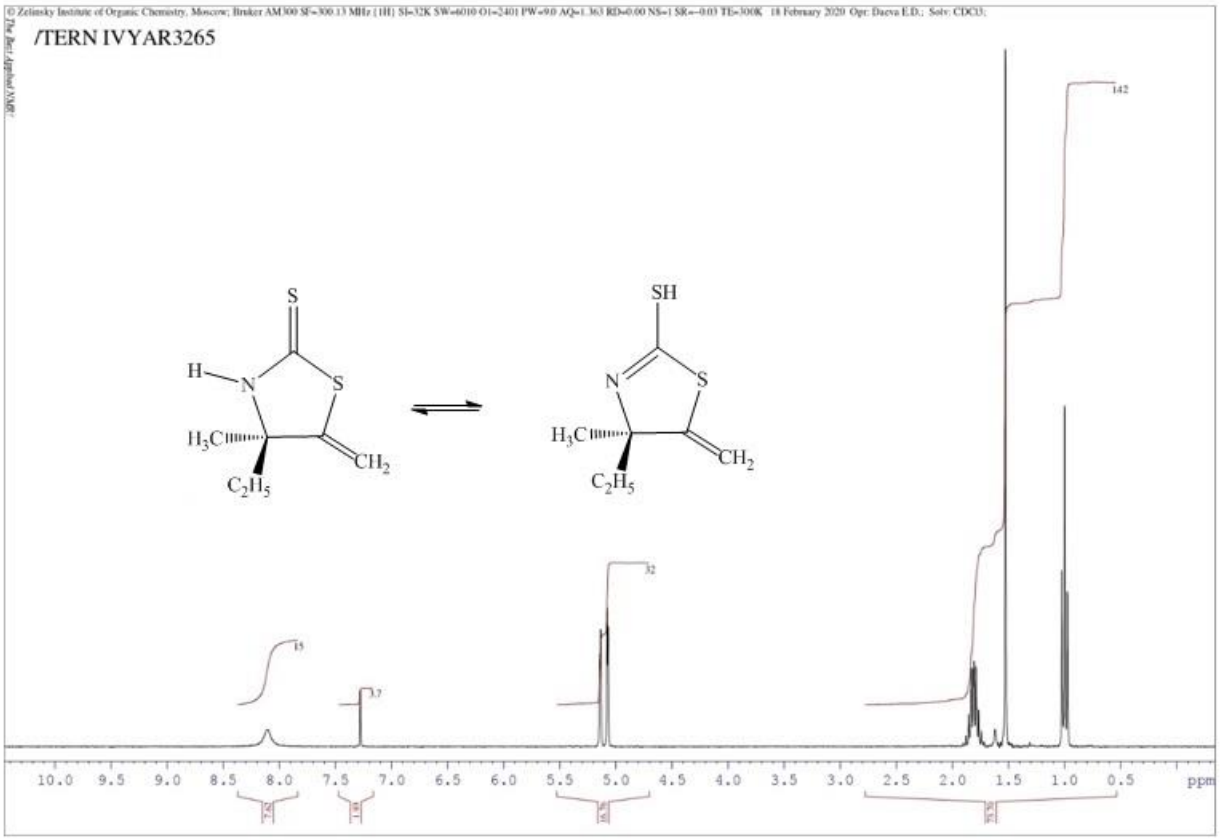


Fig. 1. NMR 1H spectrum (300.13 MHz) of (R)-(+)-4-methyl-4-ethyl-5-methylenethiazolidine (1a, (R)-(+)) in chloroform solution.

In order to clarify the thermodynamic characteristics for the studied structures of the synthesized optically active products in various tautomeric states, we carried out a quantum chemical calculation using the Gaussian computer software package, with the DFT approximation for low-structure states **[9].**

According to the quantum chemical calculations, under neutral conditions, the thione state is the most stable of the two forms (thione-thiol).

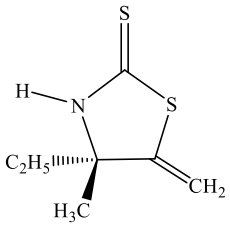
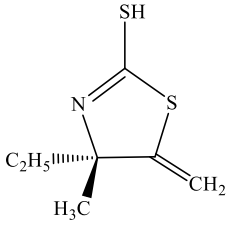
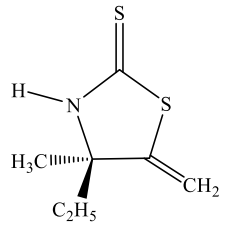
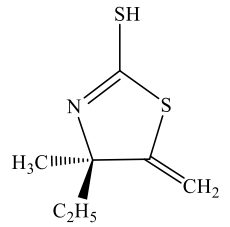
Data on the thermodynamic characteristics and information on the stability of various configurational states make it possible to plan further reactions, depending on the selected conditions for their implementation. Also, the results of quantum chemical calculations provide clear theoretical ideas about the potential reaction centers of the studied structures based on the electron density distribution data.

The structure of the obtained compounds was proven using IR and PMR spectra.

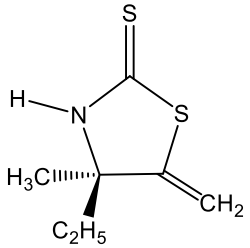
Table 1.

Thermodynamic characteristics of tautomeric states of optically active five-membered heterocycles

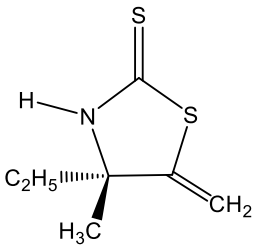
Composition	Structure	Emin, a.u.	E(Thermal), KCal/Mol	CV, Cal/Mol-Kelvin	S, Cal/Mol-Kelvin

1a, (S)-(-)		-1118.784	114.397	41.438	104.469
1b, (S)-(-)		-1118.746	111.840	43.124	107.116
1a, (R)-(+)		-1118.783	114.452	41.362	102.463
1b, (R)-(+)		-1118.749	111.823	43.021	105.850

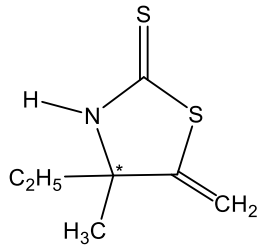
It is known [**10, 11**] that thiazolidinthiones exhibit a wide range of biological activity, including fungicidal properties and growth regulators of higher plant cell cultures. Of particular interest in this regard is the activity of thiazolidinthiones against cotton verticillium wilt. One option for increasing activity is to switch to optically active thiazolidinthiones. A study was conducted on the biological activity of the obtained preparations of "4-methyl-4-ethyl-5-methylenethiazolidin-2-thiones" in optically active form and in the racemate.



(2)-(R)



(2)-(S)



(2)-(R+S) Racemate

A series of successive dilutions were prepared from the presented compounds on a liquid Giss nutrient medium, based on the content of 4 μg to 20,000 μg of the preparation in 1 ml in 12 test tubes. The 13th test tube served as a control for the test culture. A fresh culture of the test microorganism species grown on meat-peptone agar was seeded into each test tube. In all cases, the microbial load was the same - 20,000 microbial bodies in 1 ml. The cultures were incubated at a temperature of 36-37 °C. To study the bacteriostatic effect, the culture on meat-peptone agar was seeded after 24 hours, and to identify the bactericidal effect after 72 hours. Methylene blue was tested as a control. Studies have shown that among the studied preparations **(2)-(R)**, in doses of 156-312 mcg/ml, exhibit bacteriostatic and bactericidal action against Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis, Escherichia coli, Klebsiella and Dysentery bacillus, and in doses of 625 mcg/ml against Proteus. **(2)-**

(S) in doses of 312-625 mcg/ml has a bacteriostatic and bactericidal effect against Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis, Klebsiella, Proteus, Escherichia coli and Dysentery bacillus. **Racemate**, in doses of 156-312 mcg/ml has bacteriostatic activity against epidermal, Staphylococcus aureus, Proteus and dysentery bacillus, and in doses of 625-1250 mcg/ml against Klebsiella and Escherichia coli.

As a control, methylene blue was tested, which in a dose of 20,000 mcg/ml has a bactericidal effect on blue-green pus bacillus, Escherichia coli and Proteus. In a dose of 625 mcg/ml on Staphylococcus aureus and anthracoid.

Thus, the biological tests conducted on the preparations of racemic and optically active "4-methyl-4-ethyl-5-methylenethiazolidin-2-thiones" showed [**12**] that they have varying degrees of bacteriostatic and bactericidal action against Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis, Klebsiella, Proteus, Escherichia coli and Dysentery bacillus.

References

1. Reactions of Acetylenic Primary Amines / G. F. Hennion, E. G.Teach // - J. Am. Chem. Soc. 1953. -V.75. -P.4297-4300.
2. Венгер, Э. Ф. Синтез, внутримолекулярные взаимодействия и стереохимия аминопроизводных ацетиленового ряда: автореф. дисс. канд. хим. наук. // Институт химии им. В.И. Никитина АН РТ. Душанбе, 1989.
3. ЯМР хиральных молекул. II. Внутримолекулярные взаимодействия в тиазолидинтионах / М. Д. Исобаев, Э. Х. Венгер, Е. М. Глазунова // ЖОрХ. 1986. -№ 22. -Вып. 5. -С. 978-983.
4. Разделение рацемического 3-метил-3-аминопентина-1 на оптически активные антиподы, путем диастереомеризации [Separation of racemic 3-methyl-3-aminopentine-1 to optically active antipodes by diastereomerisation] / Абдуллаев Т.Х., Исобаев М.Д., Аскаров И.Р., Абдуллаев О.Ш. // Журн. Химии Товаров и Народной медицины – т.2, №2. – 2023. – с. 30-36. DOI: httpi://doi.org/10.55475/jcgtm/vol2.iss2.2023.170 [J. Chem. Good and Trad. Med. // – vol.2, #2. – 2023. – pp. 36-43. DOI: httpi://doi.org/10.55475/jcgtm/vol2.iss2.2023.170]
5. Асимметрический синтез на основе ацетиленовых аминов / Абдуллаев Т.Х., Исобаев М.Д., Пулатов Э.Х. // Материалы X Междунар. научно-практич. конф. «Проблемы и перспективы химии товаров и народной медицины», г. Андижан, 14-15 сентября 2023, с. 21-24.
6. Гетероциклические соединения, содержащие связанные фармакофорные структурные фрагменты / М.Д. Исобаев, Э.Х. Пулатов, Т.Х. Абдуллаев, М.З. Турдиалиев, Дж. Тоиров // Материалы Международной научной конференции «Проблемы и перспективы товарной химии и народной медицины», Андижан, 16-18, сентября, 2022. с. 97-99
7. Исобаев, М. Д. Тион-тиольная таутомерия в пятичленных гетероциклах / М. Д. Исобаев, Э. Х. Пулатов, Р. Б. Хусенов, Г. А. Ташбаев // Доклады АН РТ 2004. -Т. 47. -№ 12. -С. 23-26.
8. Исобаев, М. Д. Асиметрические тиазолидинтионы // 1-ой Международной конференции «Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алколоидов»: сборник тезисов Т. 1 / М. Д. Исобаев, Э. Х. Пулатов, Р. Х. Хусенов // Москва, Россия. 2001. -С. 126.
9. Gaussian 09, Revision A.02, Frisch M. J., etc. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016

10. Chemistry and biological activity of thiazolidinones / S.P. Singh, S.D. Parmar, K. Raman // Chem. Rev. 1981. -V. 81. -P. 175-203.
11. Synthesis and anrimicrobical activity of novel 2-thiazolylimino-5-arylidene-4-thiazolidinones / P. Vicini, A. Geronikaki and et all. // Bioorg. Med. Chem. 2006. -V. 14. -P. 3859-3864.
12. Биологически активные тиазолидинтионы в оптически активном состоянии/ Абдуллаев Т.Х. // XI международная научно-практическая конференция «Проблемы и перспективы химии товаров и народной медицины», Андижанский госуниверситет, 11-12 сентября 2024, г. Андижан, с. 19-21.