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.

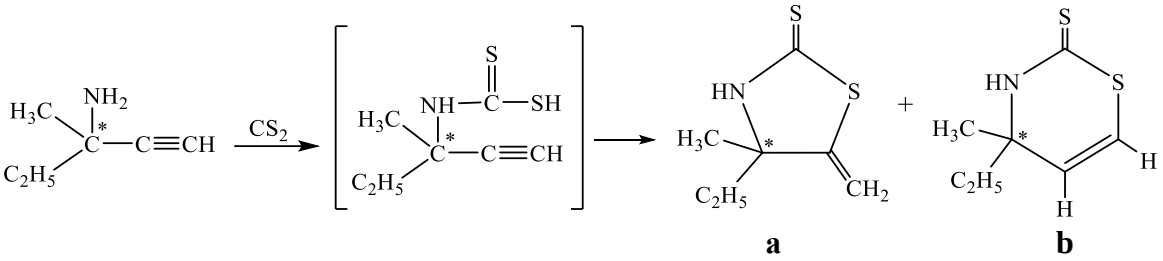
Ratsemik va optik faol "4-metil-4-etil-5-metilenetiazolidin-2-tionlar" preparatlarining biologik sinovlari ular turli bakteriyalar shtammlariga nisbatan turli darajadagi bakteriostatik va bakteritsid ta'sirga ega ekanligini ko'rsatdi.

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

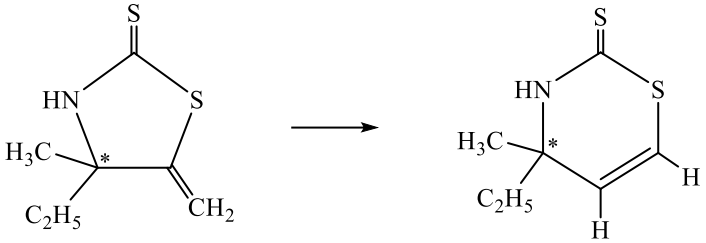
geterosikllar **1** va juda oz miqdorda olti a'zoli tiazin izomerlari **2** hosil bo'lishi bilan [**3, 4**] sxema bo'yicha boradi.



a **b**

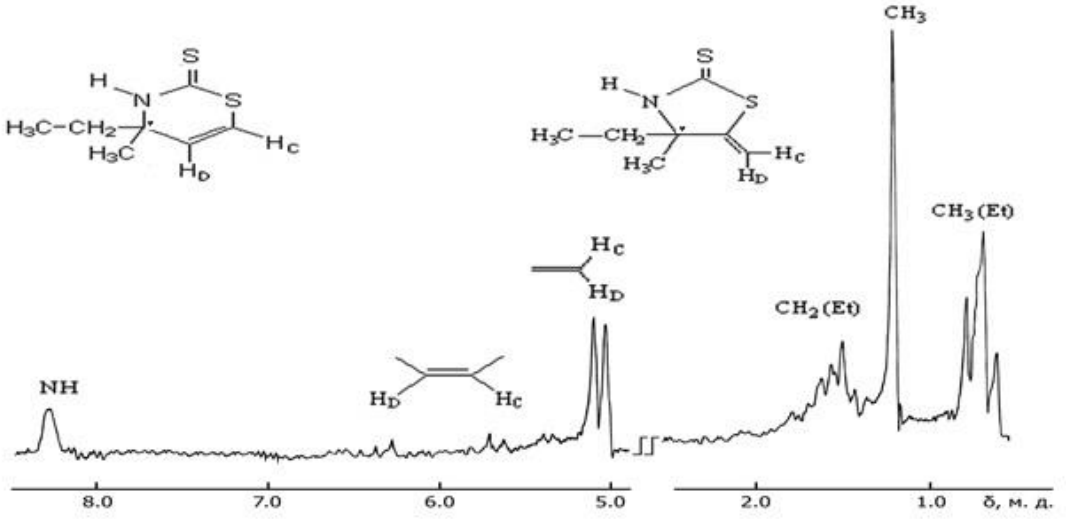
Reaksiya spirtli muhitda o'tkazildi. Reaksiyaning borishi yupqa qatlamli xromatografiya (YQX) va IQ spektroskopiyasi yordamida uch tomonlama bog'lanishning yo'qolishi va mos keladigan funktsional guruhlarning signallari paydo bo'lishi bilan kuzatildi.

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.



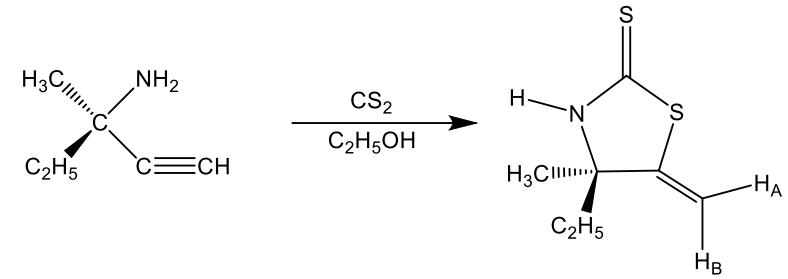
a **b**

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

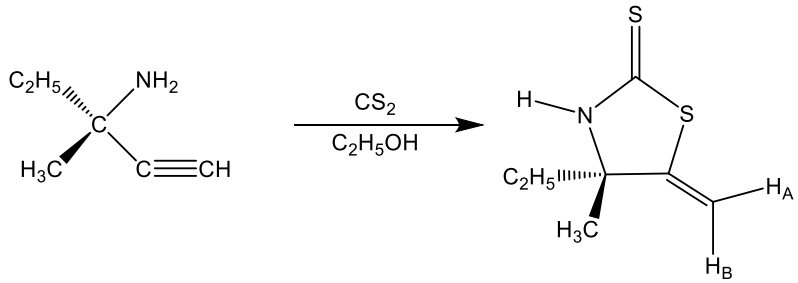


1-Rasm. DMSO-D6 eritmasida olti a'zoli izomer **2** aralashmasi bilan 4-metil-4-etil-5-metilenetiazolidin (**1**) PMR 1H spektri (100 MGts).

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)**

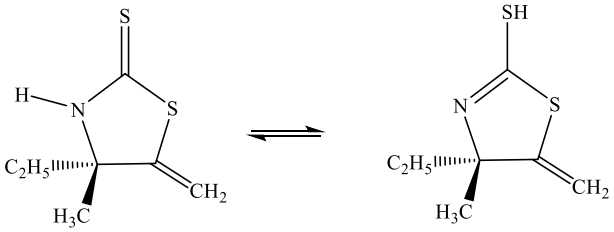


(1)-(S) **(2)-(S)**

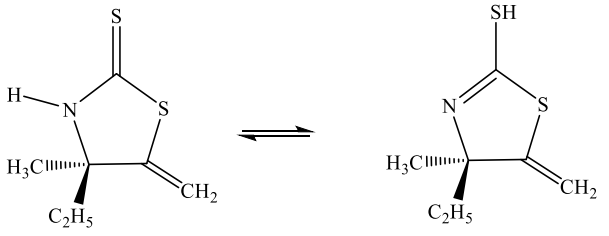
Tozalangan mahsulot efirdan qayta kristallanish orqali olindi. Xuddi shunday sharoitlarda faollikni biologik jihatdan solishtirish uchun rasemik (R+S)-tiazolidintion (rasemat) olingan. Mahsulot unumi 85-90%.

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:



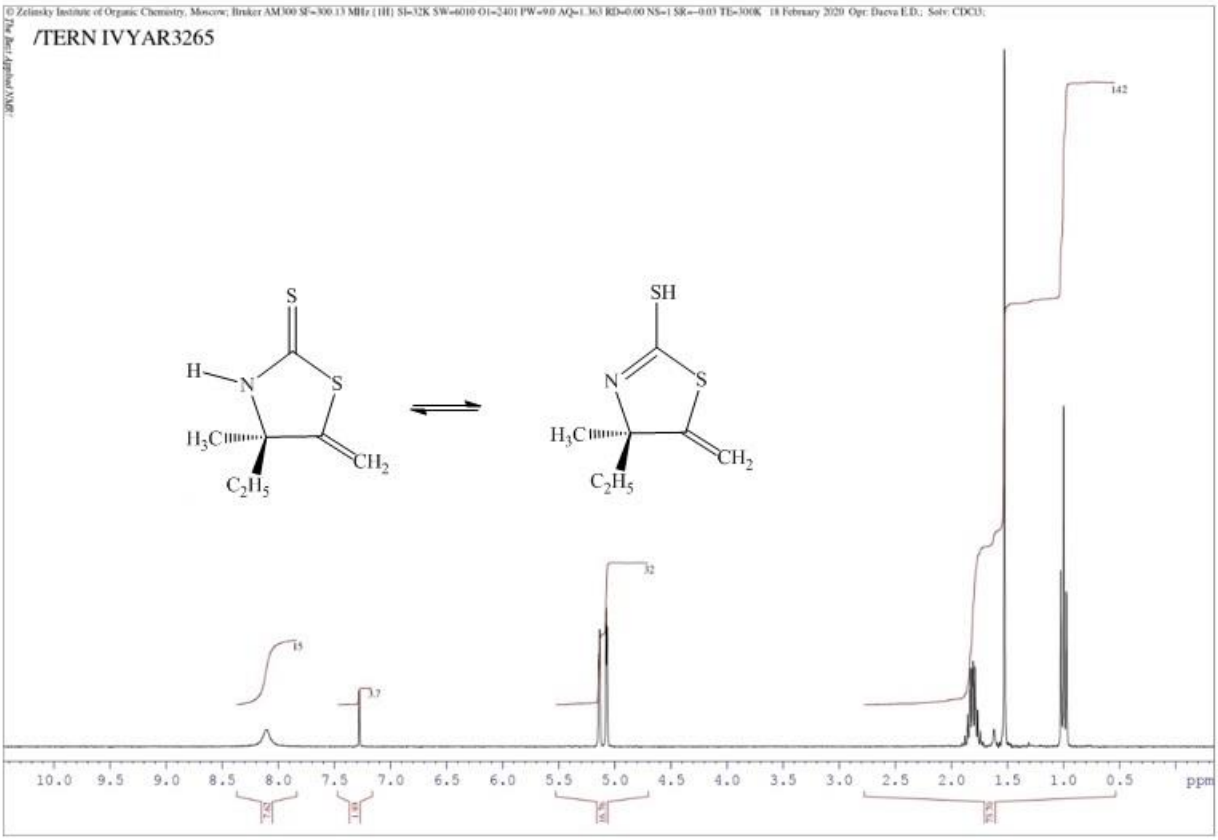
1a, (S)-(-) **1b, (S)-(-)**



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.

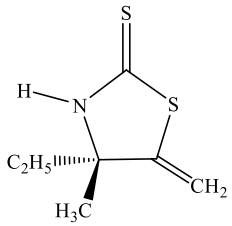
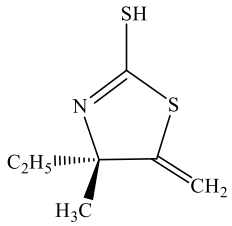
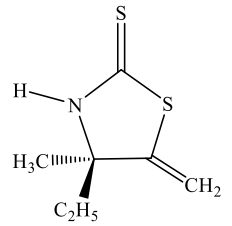
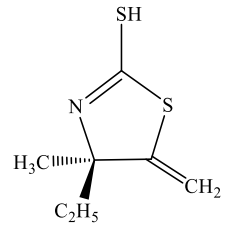
Termodinamik xususiyatlardan olingan ma'lumotlar va turli xil konfiguratsiya holatlarining barqarorligi haqidagi ma'lumotlar ularni amalga oshirish uchun tanlangan shartlarga qarab keyingi reaktsiyalarni rejalashtirish imkonini beradi. Shuningdek, kvant kimyoviy hisob-kitoblari natijalari elektron zichligi 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.

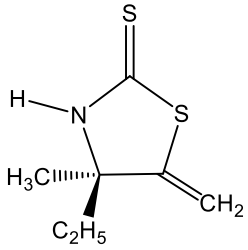
Optik faol besh a'zoli geterotsikllarning tautomer holatlarining termodinamik xususiyatlari

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

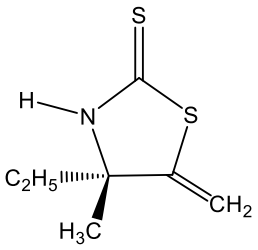
1a, (S)-(-)		-1118.784	114.397	41.438	104.469
1b, (S)-(-)		-1118.746	111.840	43.124	107.116
1a, (R)-(+)		-1118.783	114.452	41.362	102.463
1b, (R)-(+)		-1118.749	111.823	43.021	105.850

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.

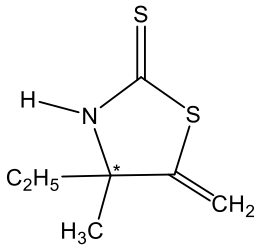
Olingan "4-metil-4-etil-5-metilenetiazolidin-2-tionlar" preparatlarining optik faol shaklda va rasematda biologik faolligi o'rganildi.



(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.