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.

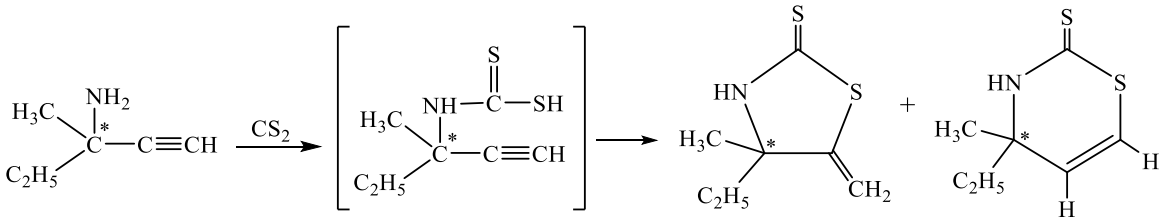
Биологические испытания препаратов рацемических и оптически активных “4–метил-4-этил-5-метилентиазолидин-2-тионов” показали, что они обладают разной степенью бактериостатического и бактерицидного действия в отношению к различным штаммам бактерий.

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.

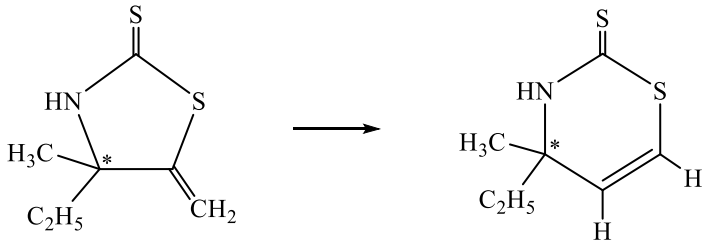
В рассматриваемом случае изложены некоторые видения реакции образования серосодержащих гетероциклов. Выяснилось, что в данном случае реакция протекает с образованием преимущественно пятичленных гетероциклов **1** и в очень малых количествах шестичленных тиазиновых изомеров **2**, в соответствии со схемой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

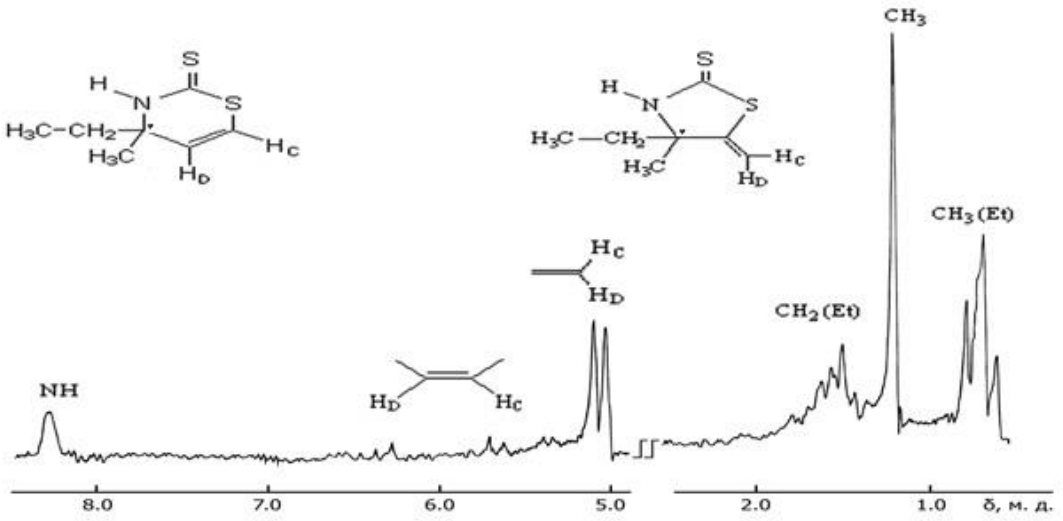
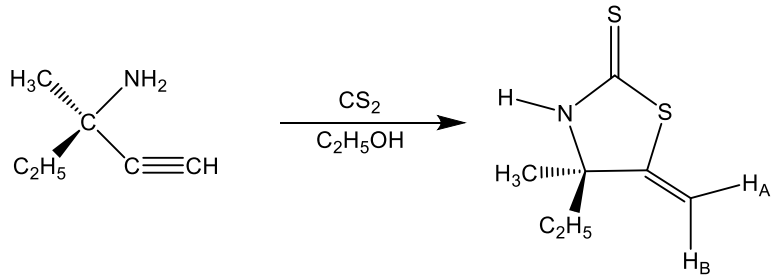
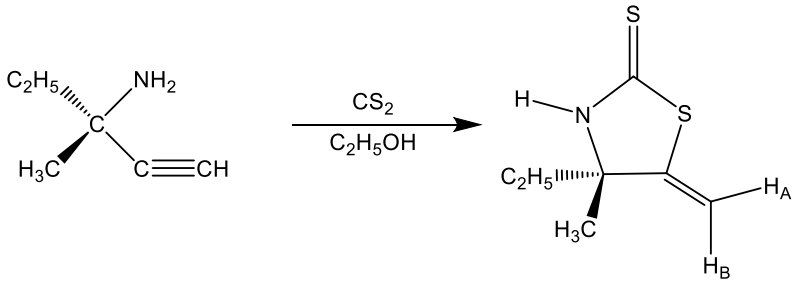


Рис. 1. ПМР ^{1}H спектр (100 МГц) 4-метил-4-этил-5-метилентиазолидина (**1**) с примесью шестичленного изомера **2** в растворе ДМСО-D_6.

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)**



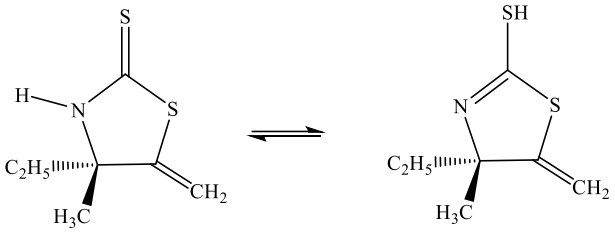
(1)-(S) **(2)-(S)**

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%.

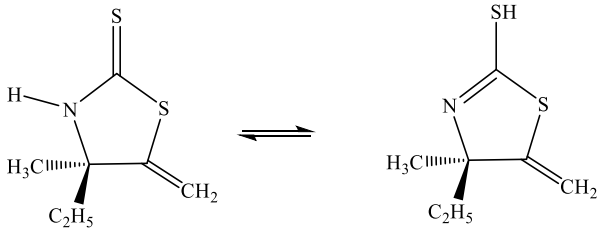
Удельные углы вращения измерены на поляриметре с натриевой лампой при комнатной температуре и составляют $[\alpha]_D^{25}$**((2)-(R))**=+3,80^0 (с. 2,11; хлф.), $[\alpha]_D^{25}$**((2)-(S))**=– 4,17^0 (с. 1,99; хлф.).

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.

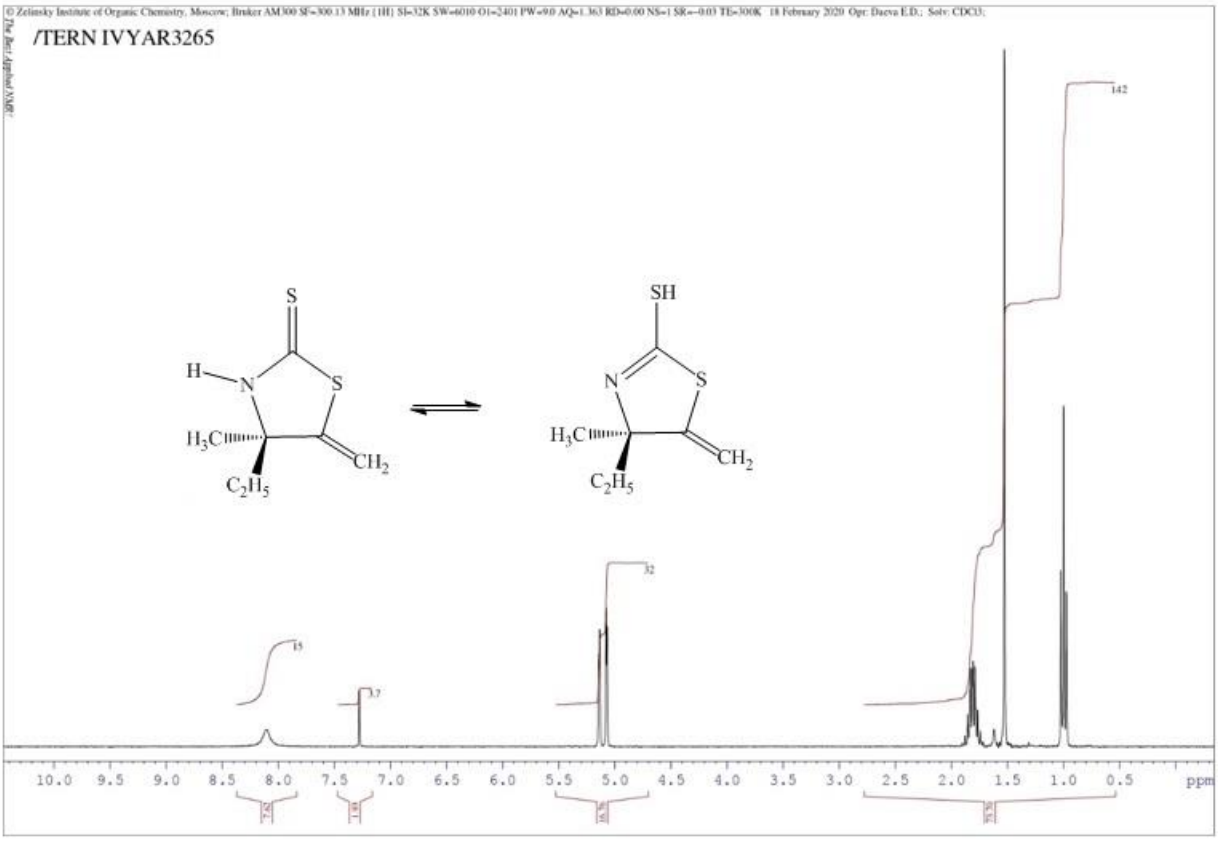


Рис. 1. ПМР ^{1}H спектр (300.13 МГц) (R)-(+)-4-метил-4-этил-5-метилентиазолидина (**1a, (R)-(+))** в растворе хлороформ.

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**].

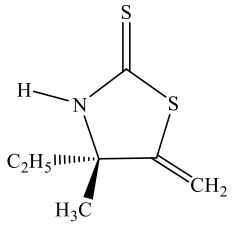
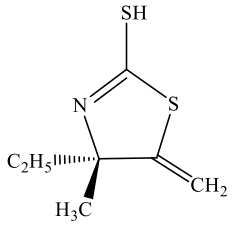
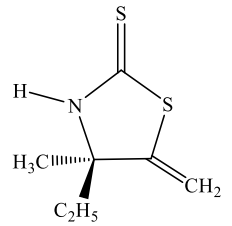
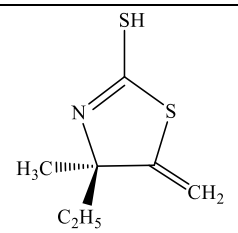
По данным квантовохимических расчётов, в нейтральных условиях тионное состояние является наиболее стабильным из двух форм (тион-тиол).

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.

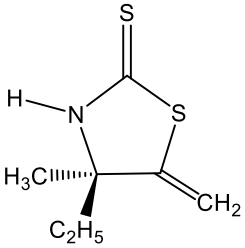
Термодинамические характеристики таутомерных состояний оптически активных пятичленных гетероциклов

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

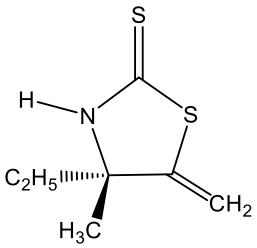
Известно [**10, 11**], что тиазолидинтионы проявляют широкий спектр биологической активности, в том числе, фунгицидные свойства и регулятора роста культуры клеток высших

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.

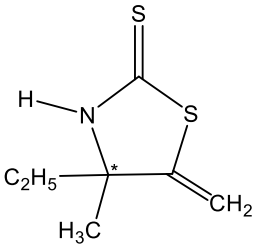
Было проведено исследование биологической активности, полученных препаратов “4–метил-4-этил-5-метилентиазолидин-2-тионов” в оптически активном виде и в рацемате.



(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.