

## **2,5 - ДИЗАМЕЩЕННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ТИОФЕНА, ПРОЯВЛЯЮЩИЕ ПРОТИВОГРИБКОВУЮ АКТИВНОСТЬ**

*Инаков Тулкин Казаков*

*Профессор кафедры медицинской химии, АГМИ*

*Махамматова Сохиба Хасанбоевна*

*Ассистент кафедры медицинской химии, АГМИ*

*Холикназарова Шохсанам Равшанбек кизи*

*Ассистент кафедры медицинской химии, АГМИ*

*Аннотация:* В данной статье рассматривается 2,5 - ДИЗАМЕЩЕННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ТИОФЕНА, ПРОЯВЛЯЮЩИЕ ПРОТИВОГРИБКОВУЮ АКТИВНОСТЬ.

*Ключевые слова:* тиофен, алифатические и гетероциклические радикалы, производные тиофена

## **2,5 - DISABLED THIOPHENE DERIVATIVES EXHIBITING ANTIFUNGAL ACTIVITY**

*Inakov Tulkin Kazakov*

*Professor of the Department of Medicinal Chemistry, ASMI*

*Makhammatova Sohiba Khasanboevna*

*Assistant at the Department of Medicinal Chemistry, ASMI*

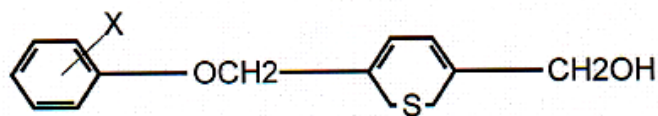
*Kholiknazarova Shokhsanam Ravshanbek kizi*

*Assistant at the Department of Medicinal Chemistry, ASMI*

*Abstract:* This article discusses 2,5 - DISSUBPLICATED THIOPHENE DERIVATIVES EXHIBITING ANTIFUNGAL ACTIVITY.

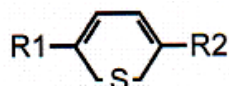
*Keywords:* thiophene, aliphatic and heterocyclic radicals, thiophene derivatives

Изобретение относится к новым химическим соединениям к 2,5 – дизамещенным производным тиафена общей формулы



где X означает нитрогруппу, 1-2 атома хлора, причём случае, когда X означает 2 атома хлора, они находятся в ортои паразположении бензольного ядра, или атом иода паразположении бензольного ядра. Эти соединения проявляют противогрибковую активность, благодаря чему расширяется ассортимент препаратов противогрибкового действия.

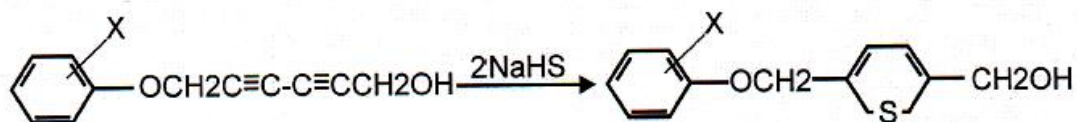
Аналогичные по структуре 2,5 - дизамещенные производные тиафена получают взаимодействием I, 4-дизамещенных производных диацетилен с сероводородом или сульфидом натрия при комнатной температуре или при 50-90 градусов



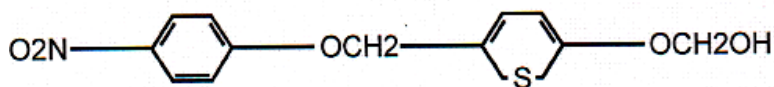
где R1 и R2 означают алифатический, ароматический или гетероциклический радикалы.

С использованием известной реакции получают 2,5 - дизамещенные и производные тиафена указанной выше общей формулы.

Схема получения 2,5 – дизамещенных производных тиафена В общем виде следующая:



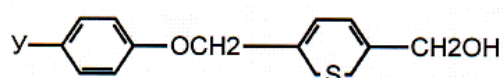
Получение 2-(паранитрофеноксиметил)-5-(оксиметил)-Тиафена структурной формулы:



В двугорлую колбу, снабженную механической мешалкой и обратным холодильником, помещают 115,5 грамм ( 0,5 моль) 2 - (

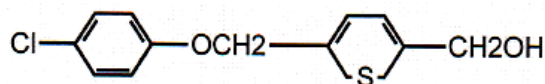
паранитрофеноксиметилен )- гексадиин - 2, 4 - метилеола-6, 500 мл ацетона, 56 г ( 1 моль) NaHS, 100 мл этилового спирта. Реакционную массу перемешивают 3- 4 часа при комнатной температуре, выливают в 1000 мл воды, подкисляют до pH 1, После чего экстрагируют эфиром. Эфирные вытяжки промывают водой и сушат над обезвоженным поташом. Однородность конечного продукта проверяют Тонкослойной хроматографии на окиси алюминия в системе бензол-этанол ( 25-1). Получают 100 г целевого продукта.

Аналогично получают 2- (параиодфеноксиметилен)-5-(оксиметилен)- тиофен структурной формулы:



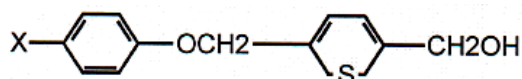
используя следующие ингредиенты (в расчете на 100 г конечного продукта) 125 г (0,4 моль) 1 - (параиодфеноксиметилен)-гексадиин - 2, 4 метиденола -6, 400 мл ацетона, 44,8 г NaHS (0,8 моль), 80 мл этилового спирта.

Аналогично получают также 2-(парахлорфеноксиметилен)-5-(оксиметилен)- тиофен структурной формулы:



используя следующие ингредиенты (в расчете на 100 г конечного продукта) 110 г (0,5 моль) 1- ( парахлорфеноксиметилен ) - гексадиин - 2, 4 - метилена - 6, 500 мл ацетона, 56 г ( 1 моль ) 100 мл этилового спирта.

В табл. 1 приведены Физико-химические характеристики полученных соединений общей формулы



где X = NO<sub>2</sub>, I, или Cl в паразо положение бензольного кольца.

Свойств а	<p style="text-align: center;">2.5 – Дизамещенные тиофена</p>
--------------	---

Элементный анализ					
Физическое Вычислено название	2- C H S	54,33 (параитрофеноксиметил- 4,11 - 5 - (оксиметил) - тиофен) 12,07	41,62 (параиодфеноксиметил- 31,18 - 5 - оксиметил) - тиофен 9,26	2- (парахлорфеноксиметил- 59,59 4,32 - 5 - оксиметил) - тиофен 12,56	2- (парахлорфеноксиметил- ен) - 5 - (оксиметил) - тиофен
Найдено	C H S	54,23-54,19 4,03-4,08 12.01-11.93	41,51-41,49 3,11-3,05 9,17-9,21	56,43-56,52 4,26-4,17 12,41-12,42	
Брутто – формула		C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>4</sub> S		C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> O <sub>2</sub> SJ	
Молекулярный вес		265,87		346,77	
Внешний вид		Кристаллы светло – коричневого цвета		Кристаллы светло – коричневого цвета	
Температура плавления , 0С		81-83		71-73	

Избирательность антимикробного действия испытанных соединений из группы 2,5 – дизамещенных тиофенов в отношении грибков подчеркивается тем, что они не обладают выраженной антибактериальной активностью и имеют сравнительно невысокую противокандидозную активность. Так, в частности, бактериостатическая доза всех испытываемых веществ в отношении грампозитивных видов бактерий, представленных стафилококком, антропоидов, картофельной палочкой, соответствует 100-200 мкг/мл и более, а в отношении грамотрицательных видов бактерий, представленных эшерихиями, салмонеллами, шигеллами, протеен, синегнойной палочкой, парахолерным вибрионом- более 200 мкг/мл.

Фунгистатическое доза испытуемых препаратов в отношении патогенных грибов рода Кандида колеблется в пределах от 50 до 200мкг/мл для разных соединений этой группы. В табл.2 приведена характеристика фунгистатических свойств 2,5-дизамещенных тиюфенов в отношении дерматомицеты в сравнении с известными препаратом-нитрофунгином. При этом тест-грибки были представлены трихофитом красным (*trichophyton rubrum*), трихофитом межпальцевым (*Trichophyton interdigitale*), микроспороном пушистым (*Microsporon lanosum*) и трихофитом гипсовым (*Trichophyton gypsum* использовано по два штамма каждого вида грибка). Титрование выполнена на агаре Сабуро методом серийных разведений в концентрации от 200 до 1 мкг/мл.

Таблица 2

5	5	5	5	5	5	5	5
10	10	10	10	10	10	10	10
50	50	50	50	50	50	50	50
10	20	50	50	10	10	20	50
2	5	5	5	1	1	5	5
2	5	5	5	2	2	10	10
2	2	5	5	2	2	10	10
10	10	10	10	10	10	10	10

Как видно из табл. 2, соединения из группы 2, 5-дизамещенных тиюфена проявляют выраженную антимикротическую активнть в отношении как антропофильных, так и зоофильных дерматофитов. Противогрибковая активность этой группы соединений находятся на уровне категории перспективных химических веществ для изучения в качестве антимикотиков. Особенно это касается соединений, содержащие хлор в бензольном кольце, поскольку степень их противогрибковой активности близка к активности нитрофунгина известного препарата или превосходит её.

Важной особенностью в характеристике хлорпроизводных 2,5-дизамещённых тиюфена является их меньшая токсичность для организма животных, чем известного препарата–нитрофунгина, ZD50 которого соответствует приблизительно 100мк/кг. Как, в частности, определение токсичности на белых мышах при внутрибрюшном введении 2-

(парахлорфеноксиметилен)-5-( оксиметилен)-тиофена показало, что доза 500 мг/кг не является абсолютно смертельной дозой для соответствующей группы подопытных животных (таким образом, ZD 50 более 500 мг/кг).

Как показали эксперименты с кожными аппликациями мази, содержащей 0,5% 2-(парахлорфеноксиметилен)-5-(оксиметилен)-тиофена, это вещество не обладает кожной раздражающей активностью. Вследствие того, что хлорпроизводные 2,5-дизамещенные тиофены, выделяющиеся сравнительно высокой антимикотической активностью, не относятся к категории высокотоксичных веществ, еще более повышает их перспективность, как антимикотиков. Особенностью хлорпроизводных тиофена является также сохранение ими противогрибковых свойств в отношении дерматофитов *in vivo*. Так, в частности, экспериментально- химиотерапевтическое использование мази, содержащей 2-(парахлорфеноксиметилен)-5-(оксиметилен)-тиофен в концентрации 0,5%, при экспериментальном микозе морских свинок, вызванном вирулентным лабораторным штаммом трихофитона гипсового (при условии, что мазь применялась на третий день после заражения животных), показано, что препарат предотвращает развитие специфического воспалительного процесса в двух случаях из шести при полном поражении контрольной группы животных.

Таким образом, предложенные соединения-2,5-дизамещенные тиофена являются биологически активными химическими соединениями с выраженными избирательными и противогрибковыми свойствами. Эти соединения технологичны в изготовлении, их синтез базируется на применении доступных продуктов.

#### Литература

1. Патент ФРГ №1202796 кл. 12826 опубл. №1205.66
2. Т.К.Инаков, Н. Мадиханов, А.Г.Махсумов, №1. 65-66. 1976.
3. Т.К.Инаков и др. Межконференция 18-19/IX-2020, Узбекистан.