

2,5 - ДИЗАМЕЩЕННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ТИОФЕНА, ПРОЯВЛЯЮЩИЕ ПРОТИВОГРИБКОВУЮ АКТИВНОСТЬ

Инаков Тулкин Казаков

Профессор кафедры медицинской химии, АГМИ

Махамматова Сохiba Xasanboevna

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 Tulkyn Kazakov

Professor of the Department of Medicinal Chemistry, ASMI

Makhammatova Sohiba Khasanboevna

Assistant at the Department of Medicinal Chemistry, ASMI

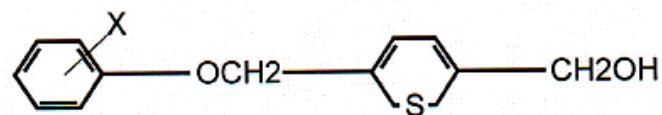
Kholiknazarova Shokhsanam Ravshanbek kizi

Assistant at the Department of Medicinal Chemistry, ASMI

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

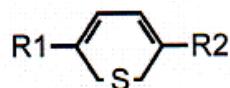
Keywords: thiophene, aliphatic and heterocyclic radicals, thiophene derivatives

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



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

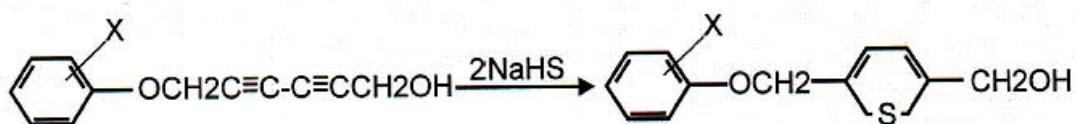
Аналогичные по структуре 2,5 - дизамещенные производные тиофена получают взаимодействием I, 4-дизамещенных производных диацетилена с сероводородом или сульфидом натрия при комнатной температуре или при 50-90 градусов



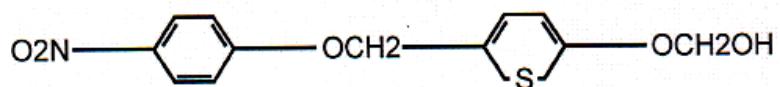
где R1 и R2 означают алифатический, ароматический или гетероциклический радикалы.

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

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



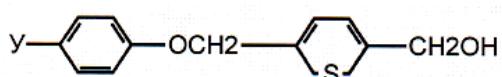
Получение 2-(паранитрофеноксиметилен)-5-(оксиметилен) – Тиофена структурной формулы:



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

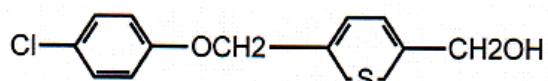
паранитрофеноксиметилен)- гексадиин - 2, 4 - метилеола-6, 500 мл ацетона, 56 г (1 моль) NaHS, 100 мл этилового спирта. Реакционную массу перемешивают 3- 4 часа при комнатной температуре, выливают в 1000 мл воды, подкисляют до pH 1, После чего экстрагируют эфиром. Эфирные вытяжки промывают водой и сушат 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- (параидфеноксиметилен)-5-(оксиметилен)- тиофен структурной формулы:



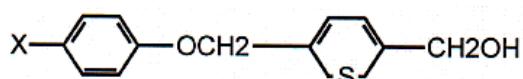
используя следующие ингредиенты (в расчете на 100 г конечного продукта) 125 г (0,4 моль) 1 - (параидфеноксиметилен)-гексадиин - 2, 4 метиденола -6, 400 мл ацетона, 44,8 г NaHS (0,8 моль), 80 мл этилового спирта.

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



использую следующие ингредиенты (в расчете на 100 г конечного продукта) 110 г (0,5 моль) 1- (парахлорфеноксиметилен) - гексадиин - 2, 4 - метиленона - 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 = NO₂ J, или Cl в параположение бензольного кольца.

Свойства a	2.5 – Дизамещенные тиофена

Элементный анализ				
Физическое название Вычислено C H S	2- (параинтрофеноксиметилен) - 5 - (оксиметилен) - тиофен 12,07	54,33 4,11 - 5 12,07	41,62 31,8 9,26	2- (параиндофеноксиметилен) - 5 - оксиметилен тиофен 12,56
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
				2- (парахл ор phenok симетил ен) - 5 - (оксиме тилен) - тиофен
Брутто – формула	C ₁₂ H ₁₁ NO ₄ S		C ₁₂ H ₁₁ O ₂ SJ	C ₁₂ H ₁₁ O ₂ S CL
Молекулярный вес	265,87		346,77	255,32
Внешний вид	Кристаллы светло коричневого цвета	–	Кристаллы светло коричневого цвета	–
Температура плавления , 0C	81-83		71-73	57-59

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, сальмонеллами, шигеллами, протеин, синегнойной палочкой, парахолерным вибрионом- более 200 мкг/мл.

Фунгистатическое доза испытуемых препаратов в отношении патогенных грибков 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 тиофенов в отношении дерматомицеты в сравнении с известными препаратом-нитрофунгином. При этом тест-грибки были представлены трихофитоном красным (*trichophyton rubrum*), трихофитоном межпальцевым (*Trichophyton interdigitale*), микроспороном пушистым (*Microsporon lanosum*) и трихофитоном гипсовым (*Trichophyton gypseum* 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 тиофена проявляют выраженную антимикотическую активность в отношении как антропофильных, так и зоофильных дерматофитов. Противогрибковая активность этой группы соединений находится 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 тиофена является их меньшая токсичность для организма животных, чем известного препарата – нитрофунгина, ZD50 которого соответствует приблизительно 100мкг/кг. Как, в частности, определение токсичности на белых мышах при внутрибрюшном введении 2-

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

Как показали эксперименты с накожными аппликациями мази, содержащей 0,5% 2-(парахлорфеноксиметилен)-5-(оксиметилен)-тиофена, это вещество не обладает кожная раздражающим действием. 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 ин виво. Так, в частности, экспериментально-химиотерапевтическое использование мази, содержащей 2-(парахлорфеноксиметилен)-5-(оксиметилен)-тиофен в концентрации 0,5%, при экспериментальном микозе морских свинок, вызванной вирулентным лабораторным штаммом трихофитона гипсового (при условии, что мазь применялась на третий день после заражения животных), показано особенность препарата предотвращать 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 выраженным 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.