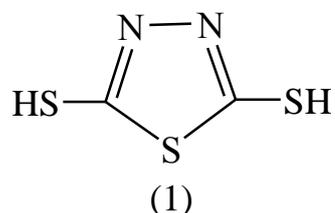


*Т.С. ЖИВОТОВА*

## СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 1,3,4-ТИАДИАЗОЛ-2,5-ДИТИОЛА

Осуществлен синтез и проведены испытания на антимикробную и пестицидную активность 1,3,4-тиадиазол-2,5-дителиола, показавшие перспективность его использования в синтезе новых потенциально биоактивных веществ.

Вещества, содержащие в своей структуре фрагмент 1,3,4-тиадиазола, обладают различной физиологической активностью [1–5]. 1,3,4-Тиадиазол-2,5-дителиол (1) ввиду простоты его синтеза и доступности исходных реагентов, наличия в его структуре помимо тиадиазольного цикла двух стерически доступных тиольных групп представляет собой интересный объект для химической модификации, позволяющей вводить другие функциональные и фармакофорные группы и синтезировать различные 2,5-биспроизводные 1,3,4-тиадиазолов. В целях изучения биологических свойств самого 1,3,4-тиадиазол-2,5-дителиола и в дальнейшем его производных нами был осуществлен синтез (1) и проведены испытания на антимикробную и пестицидную активность, поскольку в литературе такие данные отсутствуют.



Синтез (1) осуществляли по методике [6], структура и состав доказаны данными ИК-, ЯМР  $^{13}\text{C}$ -спектроскопии и элементного анализа.

В ИК-спектре (1) присутствуют полосы поглощения при 780–730 ( $\text{C}-\text{S}_r$ ), 1060–1040, 1160–1120, 1270–1250 ( $\text{S}-\text{C}-\text{S}$ ,  $\text{N}=\text{C}-\text{S}$ ,  $\text{N}-\text{N}$ ), 1460, 1390 ( $\text{N}=\text{C}$ )  $\text{cm}^{-1}$ , которые отнесены к тиадиазольному циклу в соответствии с литературными источниками [7–10], а также полоса в области 705–680  $\text{cm}^{-1}$ , характерная для  $\text{C}-\text{S}$ -группы.

В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединения (1) сигналы атомов углерода гетероциклического кольца проявляются в виде синглета при 167,9 м.д., что также соответствует литературным данным [7–9, 11].

Исследования на антимикробную активность 1,3,4-тиадиазол-2,5-дителиола проведены на кафедре иммунологии, аллергологии с микробиологией Карагандинской государственной медицинской академии, на пестицидную активность – на биолого-географическом факультете Карагандинского государственного университета им. Е.А. Букетова.

Антимикробная активность исследовалась по общепринятой методике для антибиотиков [12]. Определяли чувствительность микроорганизмов к препарату методом серийных разведений (8,0; 4,0; 2,0; 1,0; 0,5; 0,25 и 0,125 мг/мл) в жидкой питательной среде. Для исследований использовали следующие культуры микроорганизмов: *S.aureus* 505, *P.vulgaris* 1, *P.aeruginosa* ATC 464, *E.coli* M-17, *B.subtilis* АССС 6633, а также клинические штаммы *S.agalastiae*, *C.albicans*.

Минимальную бактерицидную концентрацию (МБК) определяли путем посева из жидкой питательной среды, где отсутствовал видимый рост, на плотные питательные среды. Минимальную бактериостатическую концентрацию (МСК) оценивали турбидиметрическим методом путем сравнения интенсивности роста микроорганизмов на жидких питательных средах. Результаты фиксировали на спектрофотометре, в качестве контроля служила питательная среда с соответствующей опыту концентрацией препарата.

В результате проведенных испытаний установлено, что 1,3,4-тиадиазол-2,5-дитиол обладает антибактериальной (МБК от 0,25 до 0,5 мг/мл; МСК от 0,125 до 0,25 мг/мл) (ко всем испытуемым штаммам микроорганизмов) и антифунгальной (МБК 0,25 мг/мл; МСК 0,125 мг/мл) (к клиническому штамму *C.albicans*) активностью.

Исследования пестицидной (инсектицидной и афицидной) активности 1,3,4-тиадиазол-2,5-дитиола проведены согласно методическим указаниям [13]. Инсектицидная активность (1) исследовалась по отношению к яблоневой моли (*Hyponomeuta malinellus* Z.), афицидная – к яблоневой тле (*Aphis pomi* De Gees) и сопоставлялась с данными эталонных препаратов суми-альфа и карбофос.

Для опрыскивания использовали 0,2% водный раствор (1). Водные растворы эталонных препаратов готовили согласно инструкциям по применению. Были вычислены средние показатели поврежденности растений до и после обработки и подсчитаны данные по эффективности применения препаратов. Полученные данные обрабатывали статистически, критерий достоверности вычисляли непараметрическими методами [14].

В результате испытаний установлено, что 1,3,4-тиадиазол-2,5-дитиол обладает инсектицидной активностью по отношению к яблоневой моли, превышающей уровень эталонных препаратов суми-альфа и карбофоса. Среднее значение эффективности для (1) составляет 43,3%, для суми-альфа – 38,0%, карбофоса – 19,3%. 1,3,4-Тиадиазол-2,5-дитиол проявляет также афицидную активность против яблоневой тли, но по эффективности действия уступает эталонным препаратам.

По результатам первичных биоиспытаний 1,3,4-тиадиазол-2,5-дитиол рекомендован для углубленных исследований возможности его применения в сельском хозяйстве в качестве пестицида. Полученные результаты свидетельствуют также о перспективности химической модификации этого соединения с целью синтеза новых биологически активных веществ.

## Экспериментальная часть

ИК-спектр снят на спектрометре AVATAR-320 в таблетках KBr и вазелиновом масле, спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  – на спектрометре Bruker AS-300 в  $\text{DMSO-d}_6 + \text{CCl}_4$ .

**1,3,4-Тиадиазол-2,5-дитиол (1).** К раствору 10,0 г (0,08 моль) гидразинсульфата в 100 мл дистиллированной воды по каплям при постоянном охлаждении колбы холодной водой прибавляли раствор 20,0 г (0,26 моль) сероуглерода в 35 мл этилового спирта. Затем при охлаждении колбы снегом осторожно по каплям прибавляли раствор 11,0 г (0,2 моль) гидроксида калия в 50 мл этилового спирта. Затем реакционную смесь перемешивали в течение сначала 0,5 ч при комнатной температуре и в 3 ч при нагревании на водяной бане. К фильтрату приливали равный объем конц. соляной кислоты. Образовавшийся осадок отделяли и высушивали в вакуум-эксикаторе. Очищали перекристаллизацией из спирта. Получили 7,38 г (64,0%) белого кристаллического вещества, т. пл. 162 °С.  $\text{C}_2\text{H}_2\text{N}_2\text{S}_3$ . Найдено, %: С 15,85; Н 1,49; N 18,96. Вычислено, %: С 16,00; Н 1,33; N 18,67.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Умаров Б.Б., Ишанходжаева М.М., Хусенов К.Ш., Партиева Н.А., Талипов С.А., Ибрагимов Б.Т. Синтез и кристаллическая структура продукта смешанной конденсации 2-амино-5-этил-1,3,4-тиадиазола с салициловым альдегидом и ацетилацетоном // ЖОрХ. 1999. Т. 35. № 4. С. 624-627.
2. Лабанаускас Л., Кальцас В., Удренайте Э., Бучинскайте В., Брукиштус А., Сусвилло И. Поиск противовоспалительных средств среди производных 1,2,4-триазол-5-тиола и 2-амино-1,3,4-тиадиазола // Материалы 1-й Международ. конф. «Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алкалоидов». М., 2001. Т. 2. С. 181.
3. Салимов Т.М., Куканиев М.А., Самторов И.Т., Осимов Д.М. Синтез и антимикробная активность 2-бром-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидинов // Хим.-фарм. ж. 2005. Т. 39, № 6. С. 2829.
4. Houbin W., Shukui J., Shufen M., Zhaohai Q. Изучение производных пиридина. VIII. Синтез и гербицидная активность 2-(2-хлор-4-пиридил)-5-алкиламино-1,3,4-тиадиазолов // J. China Agr. Unw. 2004. Vol. 9. № 1. С. 63-66. РЖХим. 2004. № 19. 19Ж. 304.
5. Vullo D., Franohi M., Gallori E., Antel J., Scozzafava A., Supuran C. Carbonic anhydrase inhibitors Inhibition of mitochondrial isozyme V with aromatic and heterocyclic sulfonamides // J. Med. Chem. 2004. V. 47. № 5. P. 1272-1279. РЖХим. 2005. № 2. 19О. 140.
6. Арбузов Б.А., Ухватова Э.Н. Синтез эфиров некоторых фосфиновых и фосфорных кислот // ЖОХ. 1959. Т. 29. № 2. С. 503-506.
7. Елохина В.Н., Карнаухова Р.В., Нахманович А.С., Ларина Л.И., Лопырев В.А. Реакции тиосемикарбазонов гетероциклического ряда с уксусным ангидридом // ЖОрХ. 2002. Т. 38, № 2. С. 318-320.
8. Глотова Т.Е., Нахманович А.С., Комарова Т.Н. Синтез 2-ароилметил-5-фенил-1,3,4-тиадиазолов // ХГС. 1988. № 8. С. 1144.
9. Физико-химические методы в химии гетероциклических соединений / Под ред. Катрицкого А.А. М.: Химия, 1966. С. 59.

10. *Беллами Л.* Новые данные по ИК-спектрам сложных молекул. М.: Мир, 1974. 360 с.
11. *Леви Г., Нельсон Г.* Руководство по ядерному магнитному резонансу углерода-13. М.: Мир, 1975. 295 с.
12. *Навашин С.М., Фомина И.П.* Рациональная антибиотикотерапия: Справочник. М.: Медицина, 1983. 495 с.
13. *Берим И.Г.* Химическая защита растений. СПб.: Наука, 1996. С. 115.
14. *Лакин Г.Ф.* Биометрия. М.: Химия, 1990. С. 96.

### **Резюме**

1,3,4-Тиадиазол-2,5-дитиолдыґ синтезі жьргізіліп, оларды жаға потенциалды биобелсенді заттар синтезінде пайдалануға болатындысын көрсететін антимикробты және пестицидты белсенділіктеріне сынақтар өткізілді.

### **Summary**

Synthesis is carried out and tests for the antimicrobial and pesticidal activity 1,3,4-thiadiazole-2,5-dithiol, its uses which have shown perspectivity in synthesis of bioactive materials new potentially are lead.

*Институт органического  
синтеза и углеродной РК,  
г. Караганда Поступила*