

Б.Д. Жумакаева¹, М.К. Ибраев², М.Б. Исабаева²

Университет им. Сулеймана Демиреля,
г. Каскелен, Казахстан¹

Карагандинский государственный технический университет²
г. Караганда, Казахстан

СИНТЕЗ 5-МЕРКАПТО-3-ФЕНИЛ-1,3,4-ТИАДИАЗОЛ-2-ТИОНА И ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С П-НИТРОФЕНИЛОКСИРАНОМ*

Аннотация. Актуальность борьбы с туберкулезом и новыми видами вирусных заболеваний вызвала интерес специалистов к серосодержащим соединениям вследствие широкого спектра антибактериальных свойств и меньшего вреда для организма. Соединения с 1,3,4-тиадиазоловыми фрагментами прочно вошли в арсенал лекарственных средств современной медицины в качестве антимикробных, противотуберкулезных и других препаратов. Среди производных 1,3,4-тиадиазола широко представлены фунгициды, гербициды, афидицы, регуляторы роста растений, антибактериальные препараты, флотационные и аналитические реагенты и др. Синтезировано новое соединение 5-меркапто-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тион и осуществлено его взаимодействие с п-нитрофенилоксираном. Результаты этих исследований будут способствовать установлению фундаментальных закономерностей взаимосвязи между химической структурой вещества и его биоактивностью. Практическая значимость исследования заключается в получении новых соединений, содержащих в одной молекуле сразу несколько фармакофорных групп, что может привести к усилению их фармакологического действия или появлению новых видов биологической активности. При работе были использованы классические методы органического синтеза. Идентификацию и изучение физико-химических свойств

**Работа была выполнена в рамках выполнения диссертационной работы на соискание ученой степени кандидата химических наук при Институте органического синтеза и углехимии РК, г. Караганды.*

проводили при помощи хроматографических, спектральных (ИК, ЯМР 1H-спектроскопия) методов и данными элементного анализа.

Ключевые слова: 5 меркапто-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тион; тиадиазол; п-нитрофенилоксиран.



Түйіндеме. Қазіргі замануаи медициналық уақытта антимикробты, туберкулезге қарсы және де басқа да дәрідәрмек жасау қолданысқа енуде. Осыған байланысты өзінің қасиетіне тән дәрілік биологиялық белсенді заттар алу өте маңызды. Жұмыстың мақсаты 1,3,4-тиадиазол-2-тионның негізінде комбинациялық синтез арқылы жаңа күкіртқұрамды заттарды іздестіру мен бағытталған синтездеу жолдарын іздестіру. Биологиялық белсенді зат алу жолдарын іздестіру барысында тиадиазолдың жаңа туындысы 5-меркапто-1,3,4-тиадиазол-2-тион синтездедіп және п нитрофенилоксиранмен әрекеттесуі зерттелді. Бұл зерттеулерің қортындысының нәтижесі оның химиялық құрылымы мен биологиялық белсенділік арасындағы өзара қарым-қатынастардың іргелі заңдарын құруына өкелуі мүмкін. Жұмыс барысында органикалық синтездің классикалық әдістері қолданылды. Синтезделініп алынған заттардың биологиялық қасиеттерінің маңыздылығы дәрілік заттарды іздестіру мен жасау кезінде антибиотиктер, гербицидтер ретінде қолданыс табуы мүмкін. 5 меркапто-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тионның акрил қышқылының эфирлерімен, акриламид және оның N-алмасқан аналогтарымен, сонымен қатар қарапайым винилды эфирлермен әрекеттесу реакциясы зерттеді. Элементті дәлелдеу мен физикалық-химиялық қасиеттерін анықтау хроматографиялық, спектрлік (спектроскопия IR, 1H ЯМР) зерттеу әдісімен жүзеге асырылды.

Түйінді сөздер: 5 меркапто-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тион; тиадиазол; акрил қышқылы, эфирлер, акриламид.



Abstract. Nowadays, struggle against tuberculosis is one of the most topical problems, especially in case of new types of viruses. So, the interest to sulfur compounds, demonstrated by specialists, is based on wide range of their antibacterial antibacterial properties and less harmful impact. Compounds containing 1,3,4-thiadiazole fragments are treated now as one of contemporary medicine achievements as anti-microbics, TB drugs etc. There are fungicides, weedkillers, aphicides, growth-regulating chemicals, antibacterial properties, flotation and analytical reagents etc. Practical importance of research consists in receiving new connections containing several pharma-cological groups in one molecule that is followed by strengthening of their pharmacological action or emergence of new types of biological activity. Identification and studying of physical and chemical properties were carried out on the basis of

chromatografical, spectral (IR, a nuclear magnetic resonance ^1H -spectroscopy) methods and data of the elemental analysis. New compound 5-mercapto-3-phenyl-1,3,4-thiadiazole-2-thione was synthesized; and its interaction with p-nitrophenylacetate was analyzed. It is shown that the disclosure of exira-new ring goes the stereo and regioselective accession on the α -carbon atom of the oxirane ring is studied cycle. The results of these studies may lead to the establishment of fundamental for-comerota the relationship between the chemical structure of the substance and its bioactivity. **Key words:** 5-mercapto-3-phenyl-1,3,4-thiadiazole-2-thione; p-nitrophenyloxirane.

Введение. Тиадиазол и его производные принадлежат к тем гетероциклам, которые играют значительную роль во многих процессах жизнедеятельности. Именно этим фактом объясняется повышенный интерес к соединениям тиадиазола в последние десятилетия. Результаты исследований тиадиазола и его производных могут привести к установлению фундаментальных закономерностей взаимосвязи между химической структурой вещества и его биоактивностью.

Важность исследования тиадиазола и его производных состоит в возможности получения новых соединений, содержащих в одной молекуле сразу несколько фармакофорных групп, что может вызвать усиление их фармакологического действия или появление новых видов биологической активности. В связи с актуальностью борьбы с туберкулезом и новыми видами вирусных заболеваний (атипичная пневмония, птичий грипп, СПИД) интерес специалистов к серосодержащим соединениям все более возрастает вследствие их широкого спектра антибактериальных свойств и меньшего вреда для организма. В целом данная проблема активно исследуется в последнее время, что также свидетельствует об актуальности избранного нами направления. Так, как указывают Bhoomendra A. Bhongade, Sirajunisa Talatha, Ravikiran A. Gadad, Andanappa K. Gadad, 1,3,4 гетероциклтиадазола интенсивно проводились начиная с 1950-х гг. С тех пор, как отмечено в цитируемом исследовании, было найдено множество новых производных, которые изучались с позиций их антимикробных, противогрибковых, противораковых, противосудорожных, анальгезирующих свойств [1]. На данный момент уже

запатентован синтез [1,3,4] тиадиазола-карбоновых кислот, которые в дальнейшем были использованы для приготовления гербицидных композиций, содержащих указанные соединения, а также разработан способ борьбы с нежелательным ростом растений посредством использования этих соединений. В научной литературе, посвященной данной проблеме, сообщается и о попытках синтеза противотуберкулезных препаратов на данной основе (Deepak Swarnkar, RakshitAmeta, and Ritu Vyas// Microwave-Assisted Synthesis of Some 1,3,4-Oxadiazole Derivatives and Evaluation of Their Antibacterial and Antifungal Activity. Hindawi Publishing Corporation, Organic Chemistry International.-Volume 2014, Article ID 694060, 6 pages) [3].

В свою очередь, отмечается, что со времени открытия первого антибиотика – пенициллина и его внедрения в медицинскую практику наблюдается постепенная адаптация патогенных бактерий к новым лекарственным средствам. По мнению исследователей, 1,3,4-oxadiazole; 1,3,4-thiadiazole; 1,2,4-triazole и некоторые их производные также используются в создании новых модификаций [2]. Е.А. Даниловой, Т.В. Меленчук, О.Н. Трухиной и М.К. Исляйкиным проведено моделирование механизма образования 3,5-диамино-1,2,4-тиадиазола с помощью методов квантовой химии, основанных на теории функционала [3]. О разработке нового метода синтеза производных 6-этилкарбоксилат-1,3,4-тиадиазола-[3,2]-пиримидина пишут также Р.Моради, Ю.Ходжибоев, Р.О.Рахмонов, М.А.Куканиев [4].

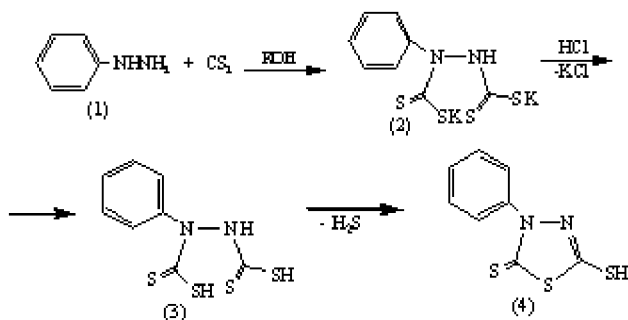
Из литературных данных известно, что вещества, содержащие в своей структуре фрагмент 1,3,4-тиадиазола, обладают высокой физиологической активностью [5]. 2,5-Дизамещенные 1,3,4-тиадиазолы известны как антимикробные агенты, так ацильные производные 2-амино-1,3,4-тиадиазола обладают антиаллергической активностью [6] и являются пестицидами, также пестицидной активностью обладают 2,5-дизамещенные эфиры 1,3,4-тиадиазола фосфиновой и фосфорной кислот [7]. В связи с этим 5-меркапто-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тион вызывает интерес в плане его структурной модификации с целью получения новых потенциально биологически активных веществ.

Методы исследования. При выполнении работы были использованы классические методы органического синтеза. Идентификацию и изучение физико-химических свойств проводили при помощи хроматографических, спектральных (ИК, ЯМР ¹H-спектроскопия) методов и данными элементного анализа. ИК-спектр записан на спектрометре AVATAR-320 в таблетках KBr. Спектр ЯМР ¹H записан на спектрометре Tesla-587 с рабочей частотой 80 МГц при комнатной температуре в растворах CDCl₃ относительно внутреннего стандарта (ГМДС) (погрешность измерений 0,1-0,2 м.д.).

Результаты исследования. Экспериментальная часть: 5 меркапто-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тион (4). К раствору 1,07 г (0,01 моль) фенилгидразина и 1,14 г (0,02 моль) гидроксида калия в 30 мл дистиллированной воды при температуре 10±2 °С медленно добавили 1,6 г (0,02 моль) сероуглерода. Реакционную массу перемешивали до полного растворения сероуглерода. Затем перемешивали при температуре 40±5 °С в течение 2-3 ч. Реакционную смесь охладили до 10 °С и при перемешивании медленно прикапали концентрированный раствор соляной кислоты до pH 3-4. Получили светло-жёлтые кристаллы с выходом 73 %.

5-(2-гидрокси-2-п-нитрофенилэтилтио)-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тион (6). В перемешиваемый раствор 1,65 г (0,01 моль) п-нитрофенилоксирана медленно прикапали спиртовый раствор 2,26 г (0,01 моль) 1,3,4-тиадиазола. После этого перемешивали при небольшом нагревании (40-50 °С) в течение 2 ч. Получили белый кристаллический осадок с т.пл. 117-118 °С. Выход 93, %.

Синтезировано новое производное тиадиазола – 5 меркапто-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тиона, взаимодействием фенилгидразина (1) с сероуглеродом в щелочной среде, с последующим подкислением образующегося дитиокарбамата (2) для его циклизации по следующей схеме:

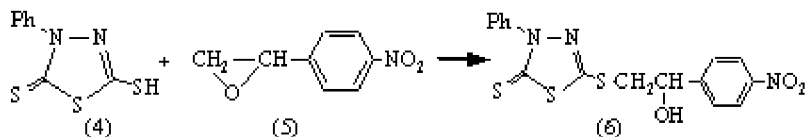


Первая стадия – взаимодействие фенолгидразина (1) с сероуглеродом проходит в сильнощелочной среде для полного присоединения сероуглерода по обоим атомам азота. Полученный двойной дитиокарбамат калия (2) подкисляли соляной кислотой до pH 3-4. Образующаяся при этом дитиокарбаминовая кислота (3) сразу же разрушается с выделением сероводорода с циклизацией до конечного продукта 5 меркапто-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тиона (4). Целевой продукт (4) представляет собой кристаллическое вещество желтого цвета со слабым специфическим запахом.

Обсуждение результатов. 5 Меркапто-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тион вызывает интерес в плане его структурной модификации с целью получения новых потенциально биологически активных веществ, так как анализ литературных данных показал, что производные на его основе не изучены. Поэтому цель наших исследований – синтез и изучение данного класса соединений.

Сочетание в молекуле субстрата нескольких фармакофорных фрагментов – нитрофенильной, спиртовой, серо- и азотсодержащих групп, часто ответственных за проявление антибактериальных свойств, может привести к усилению или появлению новых видов биологической активности.

Имеется ряд работ [5, 6], посвященных раскрытию оксиранового цикла различными нуклеофильными реагентами. Некоторые авторы указывают на возможность аниотропного замещения атома кислорода в оксирановом цикле атомом серы, приводящего к образованию тиранов [6, 7].



Реакцию проводили в различных средах (этиловый, изопропиловый спирты, ДМФА) при различных температурах среды (0÷80 °С). На основании анализа спектральных данных установлено, что реакция протекает региоселективно, приводя к целевым продуктам с выходом до 94 %. Наибольший выход наблюдается в среде этанола, по-видимому, в данном случае, для п-нитрофенилоксирана реализуется механизм общего кислотного катализа [8].

Выводы. С целью поиска новых биологически активных веществ среди производных 5-меркапто-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тиона (4) осуществлено его взаимодействие с п-нитрофенилоксираном (5), структурный фрагмент которого весьма перспективен в синтезах различных биологически активных веществ - антибиотиков, сосудорасширяющих средств, гербицидов и др.

В ИК-спектре соединения в области 3490-3470 см⁻¹ присутствует широкая полоса, характерная для группы ОН. Валентные колебания NO₂ группы проявляются в области 1375-1365 см⁻¹. В области 690-680 см⁻¹ имеется слабая полоса поглощения C=S группы.

В спектрах ЯМР ¹Н соединений наблюдаются характерные сигналы фенильной группы в виде мультиплета с центром при 7,42 м.д., протоны S-CH₂-группы резонируют в виде дублета в области 2,96-3,5 м.д., протон СНОН-группы проявляется в виде сложного мультиплета в области 3,57-3,92 м.д. Протоны нитрофенильного кольца резонируют в виде двух дуплетов с центрами при 7,6 и 8,4 м.д.

Список литературы

1 Bhoomendra A., Bhongade A., Sirajunisa Talath A., Ravikiran A., Gadad B., Andanappa K., Gadad // Biological activities

of imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole derivatives: A review. Journal of Saudi Chemical Society. – 30 January 2013).

2 Adil A., Othman A., Mebrouk Kihel B., Sarah Amara A. 1,3,4-Oxadiazole, 1,3,4-thiadiazole and 1,2,4-triazole derivatives as potential antibacterial agents // Arabian Journal of Chemistry - 4 September 2014.

3 Deepak Swarnkar, Rakshit Ameta, and Ritu Vyas. Microwave-Assisted Synthesis of Some 1,3,4-Oxadiazole Derivatives and Evaluation of Their Antibacterial and Antifungal Activity. Hindawi Publishing Corporation, Organic Chemistry International.-Volume 2014, Article ID 694060, 6 p.// International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research. - 2014; 6(3). - P. 200-203.

4 Данилова А., Меленчук Т.В., Трухина О.Н., Исляйкин М.К. Диаминотиадиазолы – исходные соединения для макрогетероциклов. ISUCT Publishing Макрогетероциклы // Macrohete-rocycles. – 2010. – № 3(1). – С. 68-81.

5 Моради Р., Ходжибоев Ю., Рахмонов Р.О., Куканиев М.А. Синтез некоторых производных 2г-6-этилкарбоксилат-7-фенил-5-оксо-5н-1,3,4-тиадиазоло-[3,2-а]-пиримидина // Докл. Академии наук Республики Таджикистан. – 2013. – Т. 56, № 8.

6 Куликов М. А., Воробьев Ю. Г., Березина Г. Р., Степаненко В. А. Журнал органической химии. – 2004. – Т. 74, вып. 6. – С. 1031-1034.

7 Умаров Б. Б., Иманходжаева М. М., Хусенов К. Ш., Парпиев Н.А., Талипов С. А., Ибрагимов Б.Т. Журнал органической химии. – 1999. – Т. 35, вып. 4. – С. 624-627.

8 Антонова И.И., Митросов Ю.Н. и др. Матер. молодеж. науч. школы-конф. «Актуальные проблемы органической химии». – Новосибирск, 2001. – С. 50.

Жумакаева Бота Даулетхановна, кандидат химических наук,
e-mail: nur-tim1211@mail.ru

Ибраев Марат Киримбаевич, доктор химических наук, профессор,
e-mail: mkibr@mail.ru