

А К А Д Е М И Я Н А У К С С С Р
ОТДЕЛЕНИЕ ОБЩЕЙ И ТЕХНИЧЕСКОЙ ХИМИИ
ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ

БИОЛОГИЧЕСКИ
АКТИВНЫЕ
СОЕДИНЕНИЯ

ОТДЕЛЬНЫЙ ОТТИСК



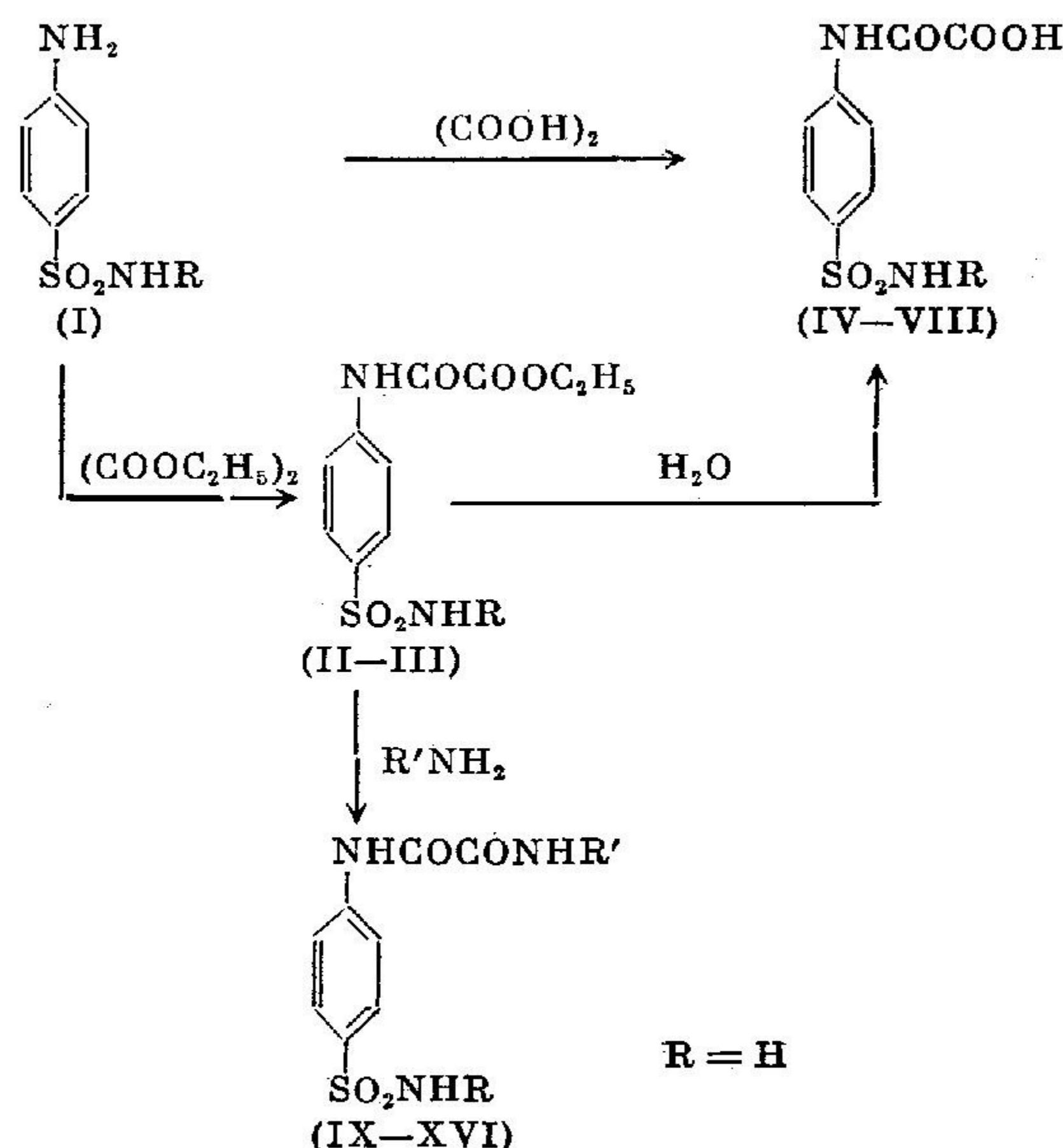
И З Д А Т Е Л Ь С Т В О «Н А У К А»
Москва 1965 Ленинград

АМИДЫ И ГИДРАЗИДЫ ЩАВЕЛЕВОЙ КИСЛОТЫ

IX. СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ОКСАЛИЛСУЛЬФАНИЛАМИДОВ

П. А. Петюнин, В. П. Черных, Н. Н. Валяшко

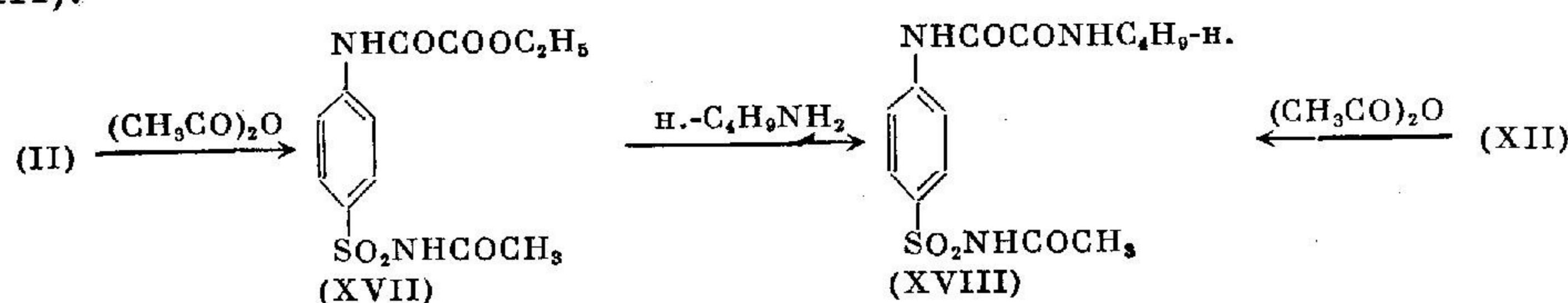
Одним из нас с сотр. [1] получен ряд основных амидов N-замещенных 4-сульфамилоксаниловых кислот с потенциальной биологической активностью. В развитие этих исследований осуществлен синтез ряда оксалилсульфаниламидов и их амидов, согласно следующей схеме:



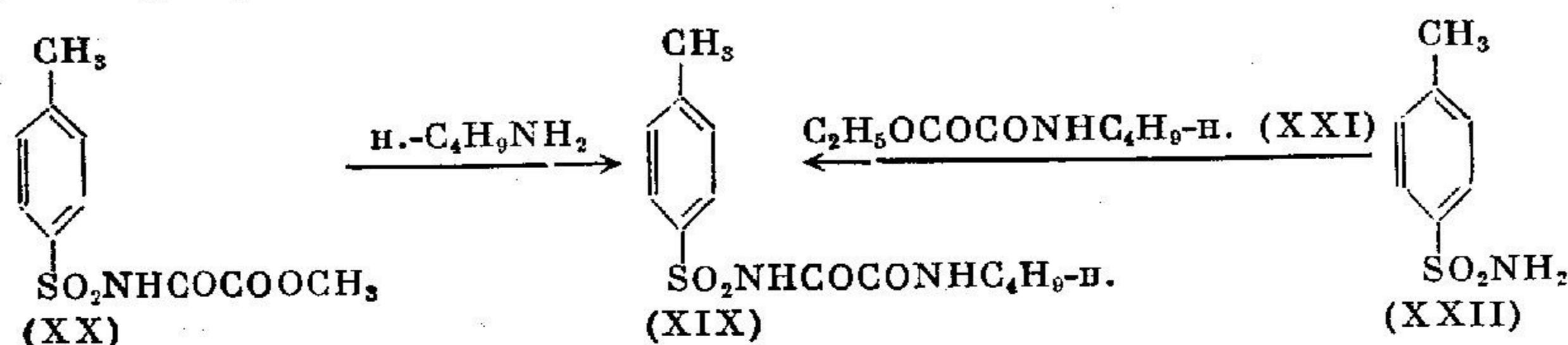
Исходные этиловые эфиры 4-сульфамилоксаниловой (II, R=H) и 4-(2'-тиазолил)сульфамилоксаниловой (III, R=2-тиазолил) кислот получались при нагревании соответствующих сульфаниламидов (I) с диэтилоксалатом. Ранее эти эфиры были получены при взаимодействии сульфаниламидов (I) с хлорангидридомmonoэтоксалата [1].

Эфир (III) легко омыляется водной щелочью с образованием 4-(2'-тиазолил)сульфамилоксаниловой кислоты (VI). Однако более доступным методом получения оксалилсульфаниламидов (IV—VIII) является реакция прямого оксалирирования сульфаниламидов (I) с помощью щавелевой кислоты в растворе диметилформамида. В этих условиях значительно уменьшаются побочные процессы — декарбоксилирование и образование производных оксамида. Оксалилсульфаниламиды (табл. 1) кристаллические вещества; натриевые и аммонийные соли их хорошо растворяются в воде, а бариевые — трудно.

При взаимодействии эфира (II) с жирными аминами с хорошими результатами был получен ряд замещенных амидов 4-сульфамилоксаниловой кислоты (IX—XVI, табл. 2). При нагревании эфира (II) с уксусным ангидридом образуется этиловый эфир 4-ацетамидосульфонилоксаниловой кислоты (XVII), который с н.-бутиламином дает н.-бутиламид 4-ацетамидосульфонилоксаниловой кислоты (XVIII) (выход 85%). Последний с выходом 68% также был получен при ацетилировании н.-бутиламида (XII).



Также был осуществлен синтез карбонильного гомолога бутамида [3] — н.-бутиламида *n*-толуолсульфонилоксаминовой кислоты (XIX). Последний получался при взаимодействии н.-бутиламина с метиловым эфиром *n*-толуолсульфонилоксаминовой кислоты (XX) и при конденсации этилового эфира н.-бутилоксаминовой кислоты (XXI) с *n*-толуолсульфамидом (XXII) в присутствии метилата натрия.



Соединения (IX—XVI, XVIII и XIX) были испытаны на гипогликемическую активность.* Последняя была обнаружена у нижеследующих веществ, расположенных в порядке убывающей активности: XIII > XVI > XVIII > XIX > X > XI > XII и XIV.

Экспериментальная часть

Этиловый эфир 4-сульфамилоксаниловой кислоты (II, R=H). 17.2 г сульфаниламида и 19 г диэтилоксалата нагревают на металлической бане при 190—200° и отгоняют 4.5 мл этанола (по теории 5.9 мл). По охлаждении прибавляют 30 мл этанола, осад-

* Испытания проводились В. Ф. Десенко, за что авторы выражают ей глубокую благодарность.

Таблица 1

N-Оксалилсульфаниламиды

№ соединения	Название	Выход (в %)	Форма кристаллов	Т. пл.	Найдено % N	Формула	Вычис-лено % N
IV	4-Сульфамилоксаниловая кислота	89	Пластинки (B)	215—217 *	—	C ₈ H ₈ N ₂ O ₅ S	—
V	4-Гуанидино-сульфонилоксаниловая кислота	85	Иглы	226—227	19.32, 19.21	C ₉ H ₁₀ N ₄ O ₅ S	19.58
VI	4-(2'-Тиазолили)сульфамилоксаниловая кислота	81	Иглы (в. д.)	165—167	13.12, 13.17	C ₁₁ H ₉ N ₃ O ₅ S ₂	12.85
VII	4-[2'-(5'-Этил-3', 4'-тиадиазолил)]-сульфамилоуксаниловая кислота	88	Иглы (в. э.)	198—200	15.42, 15.64	C ₁₂ H ₁₂ N ₄ O ₅ S ₂	15.73
VIII	4-Карбамил-сульфамилоксаниловая кислота	84	Пластинки (B)	217—218	14.35, 14.45	C ₉ H ₉ N ₃ O ₆ S	14.63

П р и м е ч а н и е. Растворитель: в. в. — вода, в. д. — водный диоксан, в. э. — водный этанол; соединение (V) переосаждают из водного раствора аммониевой соли при прибавлении соляной кислоты.

* Литературные данные: т. пл. 208—210° [2].

Таблица 2

Замещенные амиды 4-сульфамиллоксаниловой кислоты

№ соединения	Название амида 4-сульфамиллоксаниловой кислоты	Выход (в %)	Форма кристаллов	Т. пл.	Найдено % N	Формула	Вычис-лено % N
IX	Амид	60	Иглы	293—295°	17.00, 17.09	C ₈ H ₉ N ₃ O ₄ S	17.28
X	Этиламид	83	»	280—282	15.72, 15.78	C ₁₀ H ₁₃ N ₃ O ₄ S	15.50
XI	Н.-Пропилямид	70	Пластинки	237—238	14.80, 14.83	C ₁₁ H ₁₅ N ₃ O ₄ S	14.73
XII	Н.-Бутиламид	65	Иглы	238—240	14.32, 14.49	C ₁₂ H ₁₇ N ₃ O ₄ S	14.04
XIII	Изобутиламид	88	»	256—257	14.11, 14.16	C ₁₂ H ₁₇ N ₃ O ₄ S	14.04
XIV	Н.-Амиламид	77	Пластинки	236—237	13.65, 13.70	C ₁₃ H ₁₉ N ₃ O ₄ S	13.42
XV	Алиламид	80	Иглы	246—247	14.68, 14.73	C ₁₁ H ₁₃ N ₃ O ₄ S	14.84
XVI	β-Оксигетиламид	72.5	»	252—253	14.48, 14.61	C ₁₀ H ₁₃ N ₃ O ₅ S	14.63

П р и м е ч а н и е. Соединение (IX) кристаллизуют из гликоля, (XVI) — из воды, оставльные — из ледяной уксусной кислоты.

док отфильтровывают и кристаллизуют из гликоля. Для удаления гликоля эфир промывают этианолом. Выход 20.7 г; т. пл. 221—222° [1].

Этиловый эфир 4-(2'-тиазолил)сульфамилоксаниловой кислоты (III, R=2-тиазолил) получался в аналогичных условиях из норсульфазола и диэтилоксалата с выходом 81%. Т. пл. 218—220° [1].

4-(2'-Тиазолил)сульфамилоксаниловая кислота (VI). а) 0.5 г эфира (III) растворяют в 10 мл 5% раствора едкого натра, кипятят 5 минут, охлаждают и подкисляют соляной кислотой. Осадок отфильтровывают и сушат на воздухе. Выход 0.35 г (81%). б) К раствору 9.6 г норсульфазола в 10 мл диметилформамида прибавляют 19.2 г безводной щавелевой кислоты и нагревают при 170° (термометр в бане) в течение 1 часа. Горячий раствор разбавляют 2-кратным объемом воды, подкисляют соляной кислотой и выделившийся осадок обрабатывают, как указано выше. Выход 10 г. Амид кислоты (VI) получают при пропускании газообразного амиака в спиртовый раствор эфира (III). Чечевички (из водного диметилформамида) с т. пл. 278—281°. Найдено %: N 17.11, 17.23. C₁₁H₁₀N₄O₄S₂. Вычислено %: N 17.14.

Натриевые и аммонийные соли кислот (IV—VIII) получают по обычной методике; бариевые соли получают при сплавлении натриевых или аммонийных солей с раствором хлористого бария.

н.-Бутиламид 4-сульфамилоксаниловой кислоты (XII). К раствору 2.57 г эфира (II) в 10 мл диметилформамида прибавляют 0.7 г н.-бутиламина и оставляют на 12 часов при комнатной температуре. Разбавляют 5-кратным количеством воды, подкисляют соляной кислотой и выделившийся осадок обрабатывают обычным способом. Выход 1.85 г.

Этиловый эфир 4-ацетамидосульфонилоксаниловой кислоты (XVII). 13.6 г эфира (II) и 36 г уксусного ангидрида кипятят в течение 6 часов, разбавляют 4-кратным количеством воды и оставляют на 12 часов при комнатной температуре. Выделившийся осадок обрабатывают, как было указано выше. Выход 12.9 г (82%). Пластиинки (из водного диметилформамида) с т. разл. 255—256°. Найдено %: N 9.15, 9.25. C₁₂H₁₄N₂O₆S. Вычислено %: N 8.92.

н.-Бутиламид 4-(ацетамидосульфонил)оксаниловой кислоты (XVIII). а) К раствору 0.7 г эфира (XVII) в 7 мл диметилформамида прибавляют 0.13 г н.-бутиламина и оставляют на 12 часов. Разбавляют 35 мл воды, подкисляют соляной кислотой, осадок отфильтровывают и сушат на воздухе. Выход 0.65 г (85%). Иглы (из ледяной уксусной кислоты) с т. пл. 266—267°.

б) 1 г н.-бутиламида (XII) и 10 мл уксусного ангидрида кипятят в течение 6 часов и далее, как при получении эфира (XVII). Выход 0.75 г (68%); т. пл. 265—266°. Смешанная проба плавления с веществом предыдущего опыта депрессии не дала. Найдено %: N 12.45, 12.53. C₁₄H₁₉N₃O₅S. Вычислено %: N 12.31.

н.-Бутиламид *n*-толуолсульфонилоксаминовой кислоты (XIX). а) К раствору 5.5 г эфира (XX), полученного по способу [4], в 40 мл этианола прибавляют 1.6 г н.-бутиламина и нагревают 4 часа на водяной бане. Прибавляют 150 мл воды, подкисляют соляной кислотой, осадок отфильтровывают и сушат на воздухе. Выход 3.5 г (54%). Чечевички (из спирта) с т. пл. 125—126°.

б) К метилату натрия, полученному из 1.7 г натрия и 75 мл безводного метанола, последовательно прибавляют 13 г *n*-толуолсульфамида (XXII) и 13.05 г эфира (XXI). Через 12 часов отгоняют избыток метанола, прибавляют 3-кратное количество воды и отфильтровывают не вошедший в реакцию сульфамид (XXII). Фильтрат подкисляют соляной кислотой

и выделившийся осадок обрабатывают известным способом. Выход 14.7 г (65%). Т. пл. 125—126°. Смешанная проба плавления с веществом предыдущего опыта депрессии не показала. Найдено %: N 9.68, 9.53. $C_{13}H_{18}N_2O_4S$. Вычислено %: N 9.39.

Выводы

1. Разработан метод оксалирирования сульфаниламидов с помощью щавелевой кислоты в растворе диметилформамида; при этом получено 4 не описанных в литературе оксалилсульфаниламида.
2. В результате взаимодействия этилового эфира 4-сульфамилоксаниловой кислоты с жирными аминами получен ряд замещенных амидов 4-сульфамилоксаниловой кислоты.
3. Впервые описываются этиловый эфир 4-ацетамидосульфамилоксаниловой кислоты, н.-бутиламиды 4-ацетамидосульфамилоксаниловой и *n*-толуолсульфонилоксаминовой кислот.
4. Замещенные амиды 4-сульфамилоксаниловой кислоты с положительными результатами были испытаны на антидиабетическую активность.

Л и т е р а т у р а

- [1] П. А. Петюнин, З. Г. Калугина. ЖОХ, 34, 1255 (1964). —
[2] L. Vargha. Ch. A., 34, 3703 (1940). — [3] М. Д. Машковский, Лекарственные средства. 351, Кишинев (1962). — [4] С. И. Бурмистров, Укр. хим. ж., 24, 764 (1958).

Поступило в Редакцию
6 мая 1964 г.

Харьковский
фармацевтический институт