

**ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ  
ЖУРНАЛ**

**4**

**(Окремий відбиток)**

**ВИДАВНИЦТВО**

**«ЗДОРОВ'Я»**

**1977**

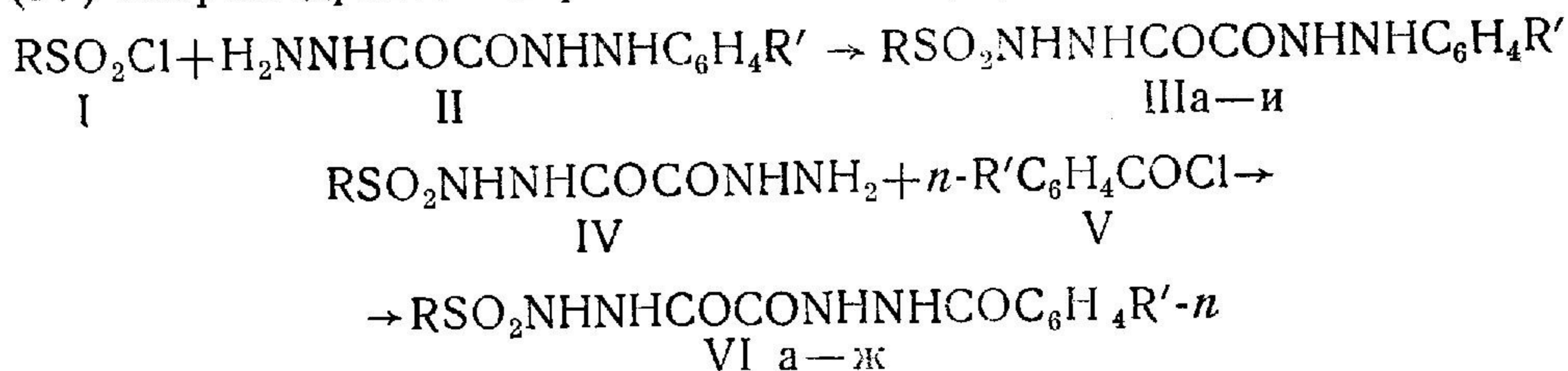
УДК 547.461.2

**СИНТЕЗ І ВЛАСТИВОСТІ β'-N-ЗАМІЩЕНИХ ГІДРАЗИДІВ  
β-R-СУЛЬФОНІЛГІДРАЗИДІВ ЩАВЛЕВОЇ КИСЛОТИ**

**В. П. ЧЕРНИХ**

*Харківський фармацевтичний інститут*

Продовжуючи вивчення реакційної здатності та біологічної активності сульфопохідних амідів та гідрозидів щавлевої кислоти (5—7), ми здійснили синтез β'-N-арил- (III), та β'-N-ацил- (VI) гідрозидів β-R-сульфонілгідрозидів щавлевої кислоти. Арилгідрозиди (III) одержано за реакцією взаємодії сульфохлоридів (I) з β-монозаміщеними дигідрозидами щавлевої кислоти (II), ацилгідрозиди (VI) — в результаті ацилування гідрозидів R-сульфонілгідрозидів щавлевої кислоти (IV) хлорангідрідами карбонових кислот (V):



Як в першому, так і в другому випадках реакцію проводили в середовищі піридину або діоксану. В останньому випадку для водню хлориду, що виділяється, використали тріетиламін.

Будову сульфогідрозидів щавлевої кислоти (III) potwierджено зустрічним синтезом за реакцією (7) сульфогідрозидів (VII) з етиловими ефірами β-заміщених гідрозидів щавлевої кислоти (VIII) у присутності метилату натрію:



Заміщені гідрозиди III і VI (табл. 1, 2) — безбарвні кристалічні речовини, розчинні у водних лугах та органічних розчинниках.

Таблиця 1

β'-N-арилгідрозиди β-R-сульфонілгідрозидів щавлевої кислоти  
 $\text{RSO}_2\text{NHNHCOCONHNHC}_6\text{H}_4\text{R}'$

№ спо-лу-ки	R	R'	Вихід у %	Т. топл. °С (розчинник для кристалізації — водний метанол)	Знай-дено N у %	Емпірична формула	Ви-ра-хувано N у %	M	
								знай-дено	ви-ра-хува-но
IIIa	<i>n</i> -CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	83	213—214	15,63	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S	15,42	367	364
IIIб	<i>n</i> -CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	76	228—229	16,30	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	16,08	345	348
IIIв	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	81	239—240	16,92	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	16,76	330	334
IIIг	<i>n</i> -BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	94	250—251	13,69	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> BrN <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	13,56	408	413
IIIд	<i>n</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	67	249—250	18,78	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O <sub>6</sub> S	18,46	383	379
IIIе	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<i>m</i> -CH <sub>3</sub>	90	241—242	16,14	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	16,08	353	348
IIIж	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	H	69	250—252	15,80	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	16,05	345	348
IIIз	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	<i>m</i> -CH <sub>3</sub>	79	264—265	15,49	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	15,45	358	362
IIIи	<i>n</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	88	264—265	15,37	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	15,19	371	369

Таблиця 2

$\beta'$ -N-ацилгідрозиди  $\beta$ -R-сульфонілгідрозидів шавлевої кислоти  
 $RSO_2NHNHCOC(ONHNHCOC)_6H_4R'-n$

№ спо-луки	R	R'	Ви-хід у %	Т. топл. °С (розчинник для кристалізації — водний метанол)	Знай-дено N у %	Емпірична формула	Вира-хувано N у %	M	
								знай-дено	вира-хува-но
VIa	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	83	232—233 (розкл.)	15,70	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S	15,46	365	362
VIб	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Br	79	240—241 (розкл.)	12,86	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> BrN <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S	12,70	445	441
VIв	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	NO <sub>2</sub>	80	229—230 (розкл.)	17,31	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub> S	17,19	402	407
VIг	<i>n</i> -CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	71	236—238 (розкл.)	15,12	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S	14,88	374	376
VIд	<i>n</i> -CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Br	69	234—235 (розкл.)	12,39	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> BrN <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S	12,31	452	455
VIе	<i>n</i> -CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	NO <sub>2</sub>	86	220—222 (розкл.)	16,83	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub> S	16,62	423	419
VIж	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	Br	79	224—225 (розкл.)	12,46	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> BrN <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S	12,31	460	455

Щоб вивчити вплив замісників в аренсульфонільній частині молекули та в ароматичному радикалі, зв'язаному з  $\beta'$ -гідрозидним азотом, вимірено рKa синтезованих сполук в 60% водному діоксані. З наведених значень рKa видно, що замісники в аренсульфонільній частині істотно впливають на відщеплення протону сульфогідрозидної групи ( $\Delta$ рKa у сполук з донорними й акцепторними замісниками становить 1,37 од.). Кількісну оцінку впливу замісників на константи іонізації сполук IIIa—д можна подати у вигляді математичного рівняння:

$$pK_a = 8,63 - 1,201 \cdot \sigma; r = 0,996; S = 0,039.$$

Замісники в ацилгідрозидному та арилгідрозидному залишках практично не впливають на константу іонізації, що можна пояснити чималою їх віддаленістю від реакційного центру.

Використавши кислі властивості синтезованих сполук, ми знайшли оптимальні умови кількісного визначення заміщених гідрозидів III і VI. Останні титруються в розчині метанолу, діоксану або ДМФА 0,1 н. розчином лугу як одноосновні кислоти в присутності фенолфталеїну.

Ідентифікували одержані сполуки за ІЧ та УФ спектрами.

Таблиця 3

Константи іонізації, ІЧ та УФ спектри  $\beta'$ -N-арил-(III) і  $\beta'$ -N-ацил-(VI) гідрозидів  $\beta$ -R-сульфонілгідрозидів шавлевої кислоти

№ спо-луки	рKa* в 60% водному діоксані	ІЧ спектри в $cm^{-1}$				УФ спектри	
		$\nu_{NH}$	$\nu_{CO}$	$\nu_{SO_2}^a$	$\nu_{SO_2}^s$	$\lambda_{макс.}$ в нм	lgε
III а	9,12	3200, 3270, 3305, 3360	1690, 1712	1360	1165	—	—
III б	8,98	3070, 3190, 3310	1690, 1702	1362	1170	230, 280	4,55, 3,55
III в	8,76	3060, 3270, 3320, 3395	1690, 1712	1355	1174	—	—
III г	8,55	3070, 3275, 3325, 3360	1692, 1718	1355	1175	—	—
III д	7,74	3275, 3310, 3365	1690, 1710	1355	1170	234, 270	4,39, 4,05 **
III е	8,69	3272, 3308, 3368	1690, 1718	1350	1178	234, 270	4,25, 3,45
III ж	8,61	3230, 3260, 3320	1665, 1690	1355	1160	—	—
III з	8,67	3100, 3280, 3330	1690, 1712	1347	1145	—	—
III и	8,47	3070, 3277, 3328, 3362	1690, 1718	1355	1175	—	—
VI а	8,73	3225, 3272, 3355	1645, 1690	1365	1178	230, 300	4,32, 3,15
VI б	8,63	3218, 3288, 3370	1632, 1695	1358	1180	242, 310	4,49, 3,13
VI в	8,70	3130, 3190	1635, 1710	1358	1182	255	4,29 **
VI г	9,00	3218, 3268, 3350	1640, 1695	1355	1178	—	—
VI д	8,94	3212, 3285, 3358	1628, 1690	1360	1178	—	—
VI е	8,90	3128, 3180	1632, 1708	1355	1178	—	—
VI ж	8,59	3220, 3285, 3367	1640, 1693	1358	1176	—	—

\* Середні відхилення значень рKa становлять  $\pm 0,01-0,03$ .

\*\* УФ спектр у C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>ONa: для III д —  $\lambda_{макс.}$  (lgε) 275 (3,12), 420 (2,67); для VI в —  $\lambda_{макс.}$  (lgε) 270 (4,37), 365 (3,75).

У сполуках III і VI спостерігалися характеристичні смуги валентних коливань груп NH, CO та SO<sub>2</sub> (табл. 3) (2). Смуги валентних коливань карбонільної групи в таблетках калію броміду реєструвалися для сполук III і VI двома смугами. Дублетний характер карбонільних смуг свідчить про те, що для вивчення сполук виявляються симетричні валентні коливання CO-груп, що може бути зв'язане з їх цис-розташуванням. У зоні 3100—3400 см<sup>-1</sup> були смуги, зумовлені коливаннями груп NH, які беруть участь в утворенні водневих зв'язків.

В УФ спектрах сполук III і VI спостерігалися по два високоінтенсивних максимуми. Аналогічно літературним даним (2, 7) УФ спектри сполук, що містять нітрогрупу як в аренсульфонільній (III д), так і в арилгідразидній (VI в) частинах молекул, у розчині етилату натрію зазнавали батохромного зміщення (табл. 3). Заміщення атома водню при S'-гідразидному азоті на ароматичний радикал у гідразидах аренсульфогідразидів щавлевої кислоти збільшує різницю в значеннях максимумів порівнюваних сполук [ $\Delta\lambda(\text{C}_2\text{H}_5\text{ONa}-\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})$  для *p*-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>NHNHCOCONHNH<sub>2</sub> становить 95 нм, для III д — 150 нм]. Цю відмінність в електронних спектрах можна, напевно, пояснити збільшенням ланцюга супряження.

### Експериментальна частина

УФ спектри сполук знято на приладі СФ-4А в етанолі (с 2·10<sup>-3</sup>—2·10<sup>-5</sup> М), ІЧ спектри — на спектрофотометрі UR-20 у таблетках калію броміду (концентрація речовини 0,5%). Константи іонізації визначали методом потенціометричного титрування з використанням рН-метра «рН-340» при 25° ± 0,2°.

Значення рКа обробляли статистично (4), похибки вираховано з довірчою ймовірністю 0,85. Вимірювали й розраховували константи іонізації за відомою методикою (1).

β'-N-арил- (III) та β'-N-ацил- (VI) гідразиди β-R-сульфонілгідразидів щавлевої кислоти, наведені відповідно в табл. 1 і 2, синтезовано за такою загальною методикою: до розчину 0,01 г-мол гідразиду II або IV в 50 мл безводного піридину додавали частками або при охолодженні 0,01 г-мол сульфохлориду I (для гідразиду II) або ацилхлориду V (для гідразиду IV). Реакційну масу перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Піридин відганяли у вакуумі при 40° С до об'єму 2—3 мл. Залишок розводили водою, підкислювали соляною кислотою (1:1) до рН 2, фільтрували й сушили. Продукти реакції очищали, обробляючи їх протягом 3—5 хв. 15 мл 5% розчину луку з 0,2 г активованого вугілля, далі фільтрували й осаджували соляною кислотою. Осад відфільтровували, промивали водою й кристалізували.

Сполуку III одержано зустрічним синтезом за відомим методом (7) з виходом 45%. Змішана проба з речовиною, одержаною за наведеною вище методикою, розтопилася без депресії.

### ВИСНОВКИ

1. Взаємодією сульфохлоридів з β-монозаміщеними дигідразидами щавлевої кислоти в розчині піридину синтезовано β'-N-арилгідразиди β-R-сульфонілгідразидів щавлевої кислоти.

2. Під час обробки гідразидів R-сульфонілгідразидів щавлевої кислоти ацилхлоридами одержано β'-N-ацилгідразиди β-R-сульфонілгідразидів щавлевої кислоти.

3. Вивчено УФ та ІЧ спектри синтезованих сполук. Визначено рКа і показано кореляцію параметрів останніх з σ-константами Гаммета.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Альберт А., Сергент Е., Константы ионизации кислот и оснований, М.—Л., «Химия», 1964. — 2. Беллами Л., Инфракрасные спектры молекул, ИЛ, 1957. — 3. Беллами Л., Новые данные по ИК спектроскопии сложных молекул, М., «Мир», 1971, 143. — 4. Комарь Н. П., К вопросу о применении статистики в аналитической химии, ЖАХ, 1952, 7, № 5, 325—340. — 5. Петюнин П. А., Черных В. П., Макурина В. И., Синтез и свойства гидразидов аресульфогидазидов щавелевой кислоты, ЖОрХ, 1974, 10, № 12, 2584—2587. — 6. Черных В. П., Гридасов В. И., Макурина В. И., Респ. межвед. сб.: «Фармация», Киев, «Здоров'я», 1975, № 2, 21—24. — 7. Черных В. П., Макурина В. И., Петюнин П. А. Синтез и свойства аресульфогидазидов щавелевой кислоты и ее производных. ЖОрХ, 1975, 11, № 3, 556—562.

Надійшла 17.XI 1976 р.

## SYNTHESIS AND PROPERTIES OF $\beta'$ -N-SUBSTITUTED HYDRAZIDES OF $\beta$ -R-SULFONYLHYDRAZIDES OF OXALIC ACID

V. P. CHERNYKH

*Kharkov Pharmaceutic Institute*

### SUMMARY

The author synthesized  $\beta'$ -N-aryl and  $\beta'$ -N-acylhydrazides of  $\beta$ -R-sulfonylhydrazides of oxalic acid. The UV and IR spectra were studied.