

ИЗУЧЕНИЕ РЕАКЦИИ ЦИКЛОДЕГИДРАТАЦИИ N'-АРОИЛ- И N'-АРИЛСУЛЬФОНОГИДРАЗИДОВ ГЛУТАРОВОЙ КИСЛОТЫ

Л.А.Шемчук, В.П.Черных, И.С.Гриценко, В.Д.Горячий, И.Л.Иванова

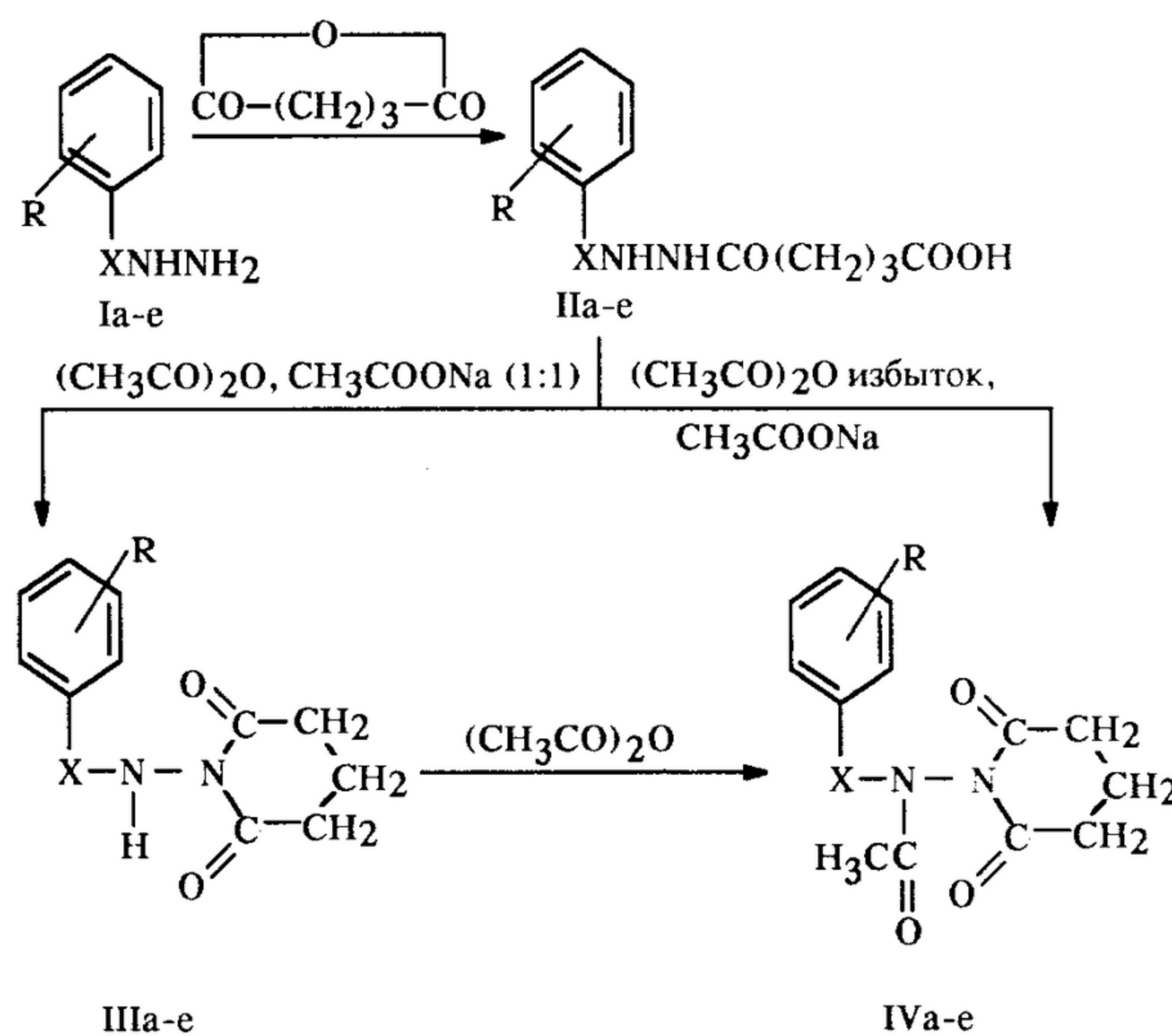
УДК 547.476.5

Изучены условия циклодегидратации N'-ароил- и N'-арилсульфоногидразидов glutаровой кислоты. Установлено, что указанные соединения не образуют имидный цикл при нагревании до температуры плавления при обработке их пентаоксидом фосфора, ацетилхлоридом, тионилхлоридом и трихлоридом фосфора, при кипячении их в уксусном ангидриде. Нагревание N'-ароил- и N'-арилсульфоногидразидов glutаровой кислоты в уксусном ангидриде в присутствии ацетата натрия приводит к образованию N-(N-ацетилароиламидо)- и N-(N-ацетиларилсульфонамидо)глутаримидов, т.е. наряду с циклодегидратацией протекает и ацетилирование. N-(Ароиламидо)- и N-(арилсульфонамидо)глутаримиды были выделены при использовании в реакции эквимолекулярных количеств кислот и уксусного ангидрида.

Ранее в работе [1] описан синтез новых ацилирующих реагентов — N-(арилсульфонамидо)-сукцинимидов. Полученные соединения представляют интерес в качестве новых биологически активных соединений [2, 3]. В продолжение этих исследований нами поставлена задача изучить циклодегидратацию N'-ароил- и N'-арилсульфоногидразидов glutаровой кисло-

ты с целью синтеза N-(ароиламидо)- и N-(арилсульфонамидо)глутаримидов.

Взаимодействием соответствующих гидразидов (Ia—e) с glutаровым ангидридом в ледяной уксусной кислоте получали исходные N'-ароил- и N'-арилсульфоногидразиды glutаровой кислоты (IIa—e).



X = CO, R = H (a), 4-OCH₃ (б), 3-Br (в); X = SO₂, R = H (г), 4-CH₃ (д), 3-NO₂ (e).

Кислоты (IIa—e) (см. таблицу) — кристаллические вещества, мало растворимы в воде,

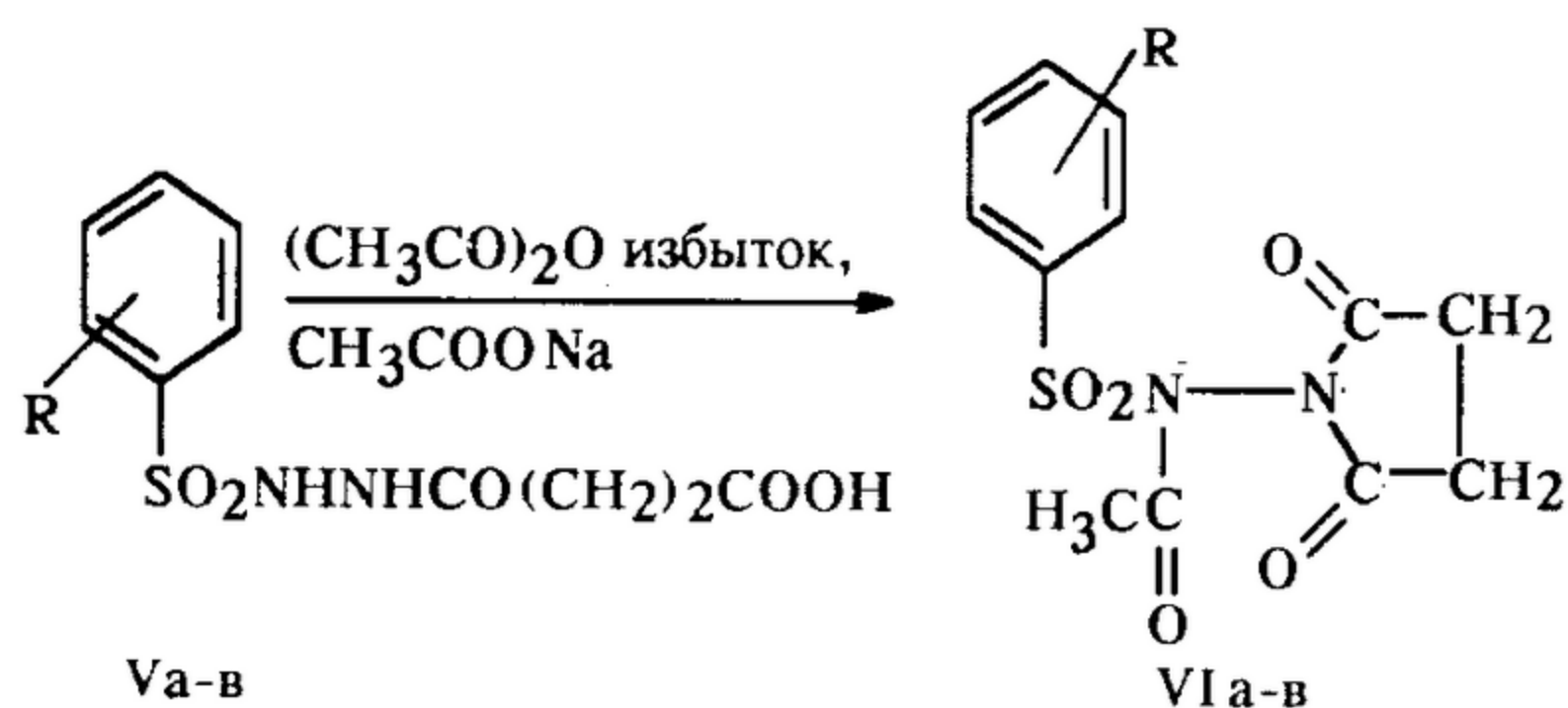
этаноле, диоксане, уксусной кислоте, легко растворимы в ДМФА.

Украинская фармацевтическая Академия. Харьков
Поступило 22 IV 1994

При всестороннем изучении процесса плавления кислот (IIa—e) было установлено, что в отличие от соответствующих производных янтарной кислоты [1] реакция циклодегидратации соединений (IIa—e) с образованием имидов (IIIa—e) в расплаве не происходит.

Имиды (IIIa—e) не были получены также при обработке кислот (IIa—e) пентахлоридом фосфора, ацетилхлоридом, тионилхлоридом, трихлоридом фосфора, т.е. методами, которые широко используются для синтеза наиболее распространенных имидов [4, 5].

Известно, что N-замещенные амидовые кислоты при нагревании в уксусном ангидриде в присутствии ацетата натрия подвергаются циклодегидратации с образованием соответствующих имидов [6, 7]. Нами установлено, что кислоты (IIa—e) в данных условиях образуют N-(N-ацетилароиламидо)- и N-(N-ацетиларилсульфонамидо)глутаримиды (IVa—e) (см. таблицу); т.е. наряду с циклодегидратацией происходит и ацетилирование сульфамидной или карбамидной групп. При нагревании N'-арилсульфоногидразидов янтарной кислоты (Va—v) нами были получены аналогичные продукты (VIa—v) (см. таблицу).



R = H (a), 4-CH₃ (б), 4-OCH₃ (в).

С целью выяснения последовательности ацетилирования и циклизации была проведена реакция с эквимолекулярным соотношением реагентов. Образование N-(ароиламидо)- и N-(арилсульфонамидо)глутаримидов (IIIa—e) (см. таблицу) при нагревании кислот (IIa—e) с эквимолекулярным количеством уксусного ангидрида в присутствии ацетата натрия свидетельствует о том, что ацетилированию подвергаются не сами кислоты (IIa—e), а продукты их циклизации — имиды (IIIa—e).

Полученные имиды (IIIa—e) не ацетируются при нагревании в ледяной уксусной кислоте или этилацетате. Кипячение же их в уксусном ангидриде приводит к образованию с количественным выходом N-ацетилимидов (IVa—e). Вместе с тем кислоты (IIa—e) не дают имиды (IIIa—e) в уксусном ангидриде

без добавления ацетата натрия, что указывает на активную роль последнего в процессе циклодегидратации.

В ИК спектрах кислот (IIa—e) имеются две полосы поглощения в области валентных колебаний карбонильных групп: 1646—1684 см⁻¹ (CONH) и 1704—1724 см⁻¹ (COOH). В спектрах имидов (IIIa—e, IVa—e) и (VIa—v) наблюдается смещение полос колебаний карбониллов в более высокочастотную область: 1708—1724 и 1756—1760 см⁻¹. В спектрах соединений (IVa—e) и (VIa—v) отсутствуют полосы поглощения, связанные с колебаниями группы NH.

ПМР спектры кислот (IIa—e) характеризуются наличием сигналов протонов метиленовых групп; сигналы β-протонов лежат в области δ 1.48—1.53 м.д., α-протонов — в области δ 1.97—1.99 и 2.00—2.05 м.д. Образование имидного цикла [соединения (IIIa—e)] приводит к смещению этих сигналов в более слабое поле: β-протоны — δ 1.80—1.81 м.д.; α-протоны — δ 2.65—2.68 м.д. Дезэкранирующее влияние ацетильной группы в имидах (IVa—e) приводит к еще более сильному смещению сигналов протонов в слабое поле. Протоны β-метиленовых групп представлены мультиплетом (δ 2.00—2.03 м.д.), α-протонам соответствует триплет (δ 2.93—2.96 м.д.); синглет в области δ 1.90—1.93 м.д. обусловлен наличием протонов метила ацетильной группы.

Экспериментальная часть

ИК спектры снимали на спектрофотометре Specord M-80 в области 4000—400 см⁻¹ в KBr. ПМР спектры получены на спектрометре Bruker WP-200 в диметилсульфоксиде, рабочая частота 200 МГц; химические сдвиги рассчитаны относительно внутреннего стандарта — тетраметилсилана.

N'-Фенилсульфоногидразид глутаровой кислоты (IIг). К раствору 1.25 г (0.011 моль) глутарового ангидрида в 7 мл ледяной уксусной кислоты прибавляли при перемешивании по частям 1.72 г (0.01 моль) бензолсульфоногидразида и выдерживали до охлаждения. Образовавшийся осадок разбавляли водой, отфильтровывали и сушили.

Аналогично получали соединения (IIa—в, д, е).

N-(Фенилсульфонамидо)глутаримид (IIIг). 2.86 г (0.01 моль) N'-фенилсульфоногидразида глутаровой кислоты (IIг), 0.94 мл (0.01 моль) уксусного ангидрида и 0.82 г (0.01 моль) безводного ацетата натрия нагревали с обратным холодильником 30 мин. Реакционную массу

Таблица

Выходы, температуры плавления и данные элементного анализа N'-ароил- и N'-арилсульфоногидразидов глутаровой кислоты (IIa-e), N-(ароиламидо)- и N-(арилсульфонамидо)глутаримидов (IIIa-e), N-(N-ацетилариламида)- и N-(N-ацетиларилсульфонамидо)глутаримидов (IVa-e), N-(N-ацетиларилсульфонамидо)сукцинимидов (VIa-в)

№ соединения	Выход, %	Т.пл., °C ^a	Найдено, %				Формула	Вычислено, %			
			C	H	N	S		C	H	N	S
IIa	86	184-186	58.01	5.93	11.72	-	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₄	57.59	5.64	11.19	-
IIб	79	161-163	56.19	6.42	10.27	-	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₅	55.71	5.75	9.99	-
IIв	76	160-161	44.24	4.64	8.74	-	C ₁₂ H ₁₃ BrN ₂ O ₄	43.79	3.98	8.51	-
IIг	80	156-157	45.81	4.70	9.76	11.04	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O ₅ S	46.15	4.93	9.78	11.20
IIд	83	164-166	47.73	5.19	9.16	10.72	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₅ S	47.99	5.37	9.33	10.68
IIе	90	143-144	39.80	3.72	12.40	9.56	C ₁₁ H ₁₃ N ₃ O ₇ S	39.98	3.96	12.68	9.68
IIIa	65	142-144	61.72	5.85	11.87	-	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₃	62.06	5.21	12.06	-
IIIб	59	204-206	59.91	5.73	10.89	-	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₄	59.54	5.38	10.68	-
IIIв	77	192-193	46.23	3.94	9.42	-	C ₁₂ H ₁₁ BrN ₂ O ₃	46.32	3.56	9.00	-
IIIг	82	135-137	48.94	4.72	10.19	12.08	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₄ S	49.25	4.51	10.44	11.95
IIIд	85	124-126	50.83	5.23	9.81	11.22	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₄ S	51.05	5.00	9.92	11.36
IIIе	83	178-180	42.34	3.31	13.26	10.25	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O ₆ S	42.17	3.54	13.41	10.23
IVa	54	93-95	61.72	5.21	10.43	-	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₄	61.61	5.14	10.21	-
IVб	70	136-138	59.49	5.38	9.47	-	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₅	59.21	5.30	9.21	-
IVв	68	172-173	47.24	4.36	9.67	-	C ₁₄ H ₁₃ BrN ₂ O ₄	47.24	4.36	9.67	-
IVг	90	181-183	50.63	4.13	9.07	10.55	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₅ S	50.32	4.55	9.33	10.33
IVд	89	166-168	51.47	4.81	8.58	10.12	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₅ S	51.84	4.97	8.64	9.89
IVе	93	156-158	44.22	3.48	11.64	9.13	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O ₇ S	43.94	3.69	11.83	9.02
VIa	84	152-153	48.94	4.10	9.61	10.89	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₅ S	48.64	4.08	9.45	10.82
VIб	81	162-163	50.65	4.74	9.10	10.42	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₅ S	50.32	4.55	9.03	10.33
VIв	92	153-154	48.13	4.61	8.68	9.91	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₆ S	47.85	4.32	8.58	9.83

Примечание. ^a Соединения (IIa, г-е, IIIa, в, IVa) кристаллизовали из воды, (IIб) - из изопропилового спирта, (IIIб, IVб, в) - из этилового спирта, (IIв, IIIг-е, IVг-е, VIa, б) - из уксусной кислоты, (VIв) - из диоксана.

охлаждали, разбавляли водой. Выделившийся осадок отфильтровывали и сушили.

Аналогично получали имиды (IIIa-в, д, е).

N-(N-Ацетилфенилсульфонамидо)глутаримид (IVг). а. Раствор 2.86 г (0.01 моль) N'-фенилсульфоногидразида глутаровой кислоты (IIг) и 0.82 г (0.01 моль) безводного ацетата натрия в 10 мл уксусного ангидрида нагревали с обратным холодильником 30 мин. Охлаждали и выпавший осадок разбавляли водой, фильтровали и сушили.

б. Раствор 2.68 г (0.01 моль) N-(фенилсульфонамидо)глутаримида (IIIг) в 5 мл уксусного ангидрида нагревали с обратным холодильником в течение 20 мин. Охлаждали, разбавляли водой, выпавший осадок отфильтровывали.

Аналогично получали соединения (IVa-в, д, е, VIa-в).

Список литературы

- [1] Макурина В.И., Черных В.П., Гриценко И.С., Князь Е.М. // ЖОрХ. 1986. Т. 22. Вып. 10. С. 2155-2160.
- [2] Макурина В.И., Черных В.П., Гриценко И.С. // Хим.-фарм. ж. 1986. Т. 20. № 9. С. 1095-1099.
- [3] Кратасюк В.А., Макурина В.И., Кузнецов А.М. // Прикладная биохимия и микробиология. 1991. Т. 20. Вып. 1. С. 127-133.
- [4] Hargeaves M.K., Pritchard J.G., Dave H.R. // Chem. Rev. 1970. Vol. 70. N 4. P. 439-469.
- [5] Общая органическая химия / Под ред. О.И.Сазерленда. М.: Химия, 1983. Т. 4. С. 728.
- [6] Мигунов И.И., Комкова С.П., Кондакова Т.Н., Иванов В.С. // ЖОрХ. 1981. Т. 17. Вып. 6. С. 1209-1210.
- [7] Balasubramanian V., Abgade N.P. // J. pr. Chem. 1988. Bd 330. N 4. S. 626-628.