

**ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ**  
***Ж У Р Н А Л***

**2**

(Окремий відбиток)

**ВИДАВНИЦТВО**

**„ЗДОРОВ'Я“**

**1975**

## ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

---

УДК 661.733.1:543.257.1

### АМІДИ Й ГІДРАЗИДИ ЩАВЛЕВОЇ КИСЛОТИ

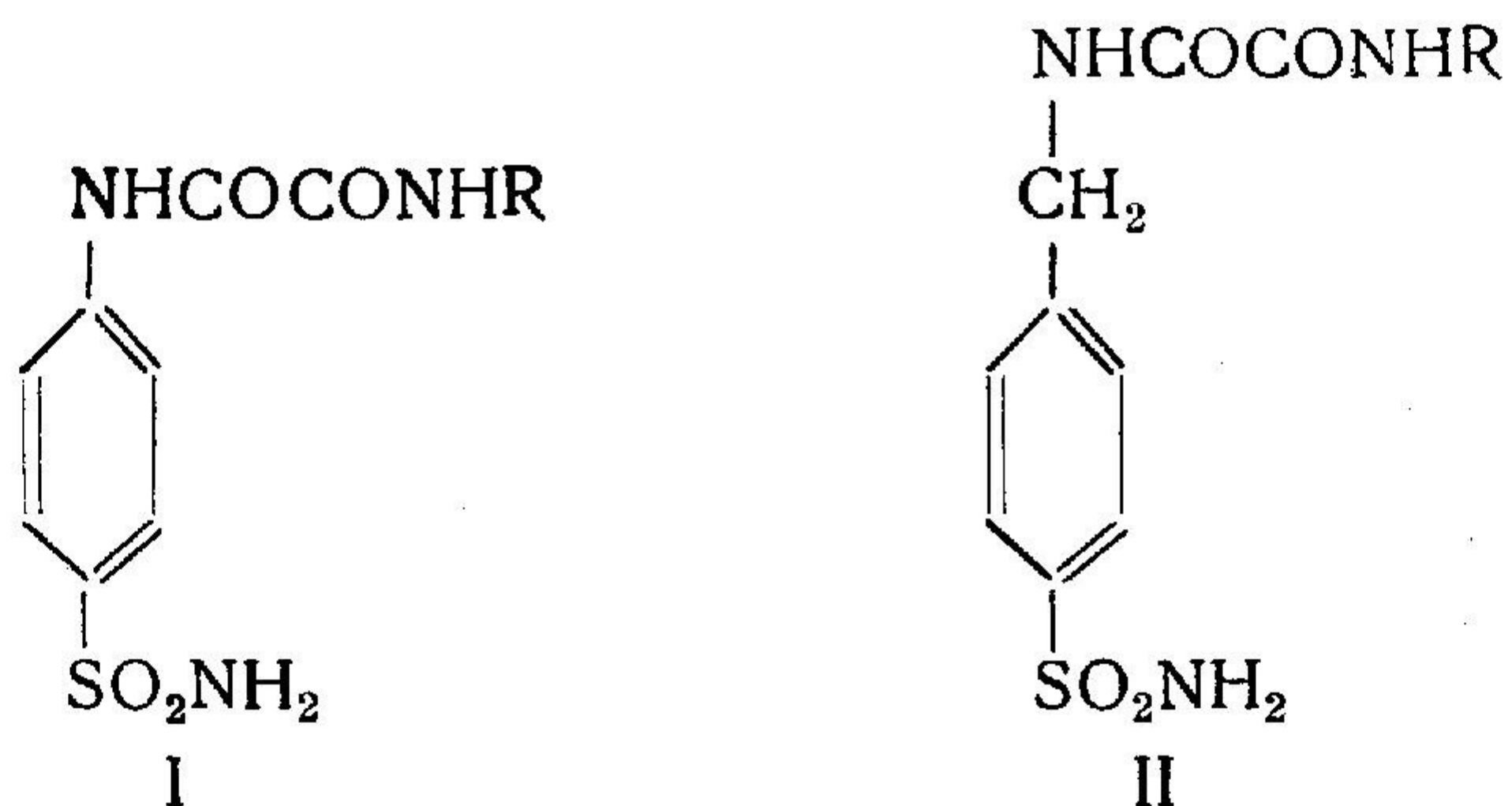
П. О. ПЕТЮНІН, В. П. ЧЕРНИХ, І. П. БАННИЙ.

Т. С. ДЖАН-ТЕМІРОВА, В. І. ГРИДАСОВ

Харківський фармацевтичний інститут

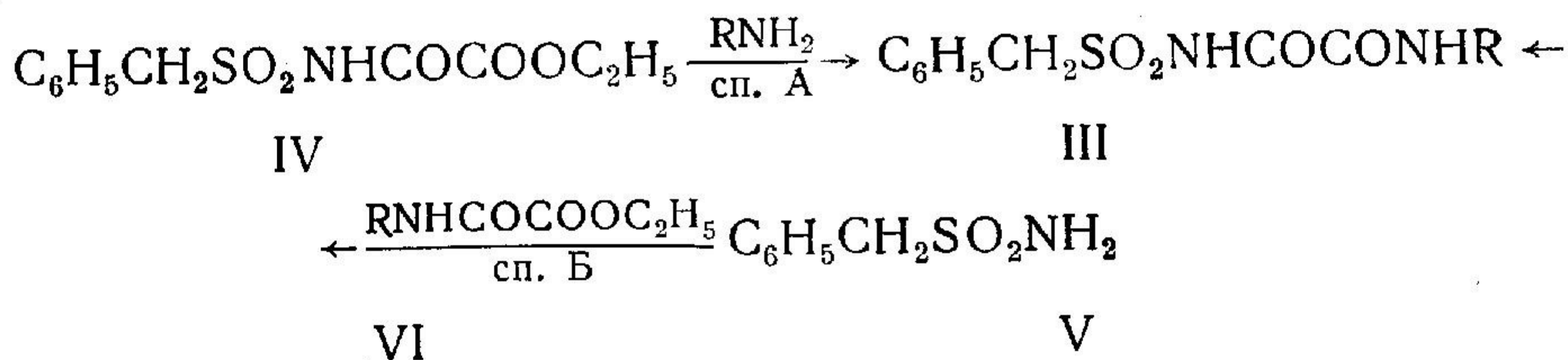
### XXIX. СИНТЕЗ І ВЛАСТИВОСТІ N-R-ЗАМІЩЕНИХ АМІДІВ БЕНЗИЛСУЛЬФОНІЛОКСАМІНОВОЇ КИСЛОТИ

Раніше було показано (3, 4), що оксамідобензолсульфаміди (I) та їхні метиленові гомологи (II) виявляють однакову цукрознижувальну дію:





Цікаво було вивчити вплив введення метиленової групи між бензольним кільцем і сульфонілоксамідною групою на цукрознижувальну активність. Щоб здійснити це завдання, ми синтезували заміщені амідів бензилсульфонілоксамінової кислоти (III) за схемою



Бензилсульфонілоксаміди (III) одержували за реакцією амідуння етилового ефіру бензилсульфонілоксамінової кислоти (IV) або конденсацією натрієвої солі бензилсульфаміду (V) з ефірами оксамінової кислоти (VI) в середовищі абсолютного метанолу. Виходи 61—97% (табл).

Заміщені амідів бензилсульфонілоксамінової кислоти  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHCOCONHR}$

Сполуки	R	Вихід у %		Температура топлення в градусах*	Еквівалент**		Емпірична формула	Знайдено у % N	Вираховано у % N	pKa у 60% водному діоксані
		спосіб А	спосіб Б		знайдено	вираховано				
а	H	87	—	209—210	244,7	242,3	$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$	11,80	11,56	4,82
б	$\text{CH}_3$	71	82	205—206	257,3	256,3	$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$	11,18	10,93	4,64
в	$\text{C}_2\text{H}_5$	78	—	196—197	270,8	270,3	$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$	10,54	10,36	4,83
г	$\text{H}-\text{C}_3\text{H}_7$	71	—	193—194	286,3	284,3	$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$	9,69	9,85	3,96
д	$\text{H}-\text{C}_4\text{H}_9$	81	—	167—168	297,8	298,3	$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$	9,69	9,39	4,83
е	$i\text{зо}-\text{C}_4\text{H}_9$	75	—	205—206	299,0	298,3	$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$	9,27	9,39	4,83
є	$\text{H}-\text{C}_5\text{H}_{11}$	64	—	187—188	314,1	312,4	$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$	9,12	8,96	4,79
ж	$\text{H}-\text{C}_6\text{H}_{13}$	90	—	165—166	328,4	326,4	$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$	8,79	8,58	4,79
з	$\text{H}-\text{C}_7\text{H}_{15}$	94	—	162—163	342,1	340,4	$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$	8,33	8,23	4,86
и	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-$	89	—	219—220	284,7	282,3	$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$	9,95	9,92	4,66
і	$\text{HOCH}_2\text{CH}_2$	97	—	186—187	288,5	286,3	$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$	9,81	9,78	4,63
к	цикло- $\text{C}_6\text{H}_{11}$	72	78	206—207	326,7	324,4	$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$	8,88	8,63	5,07
л	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	87	—	199—200	334,6	332,4	$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$	8,74	8,43	5,03
м	$\text{C}_6\text{H}_5$	—	61	259—260	319,6	318,3	$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$	9,05	8,80	4,81
н	$n-\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	—	67	253—254	334,1	332,4	$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$	8,69	8,43	4,91
о	$m-\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	—	72	238—239	331,6	332,4	$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$	8,58	8,43	4,96
п	$n-\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$	—	74	232—233	350,1	348,4	$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$	8,27	8,04	5,05
р	$\text{p}-\text{ClC}_6\text{H}_4$	—	66	290—291	354,7	352,8	$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$	8,24	7,94	4,68
с	$m-\text{ClC}_6\text{H}_4$	—	76	274—275	351,7	352,8	$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$	8,16	7,94	4,56
т	$n-\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$	—	64	292—293	365,5	363,3	$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$	11,78	11,57	4,26
у	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NHCH}_2\text{CH}_2$	—	88	186—187	363,2	361,4	$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$	11,88	11,62	4,66
ф	$n-\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{NHCH}_2\text{CH}_2$	—	71	170 (розклад)	377,4	375,5	$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$	11,31	11,15	—
х	$\text{NHR}=\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$	—	63	275 (розклад)	395,9	394,4	$\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$	7,29	7,12	—

\* Усі сполуки кристалізували з ДМФА.

\*\* Еквівалент визначали титруванням наважки речовини 0,1 г. розчином луку в ДМФА.

Для більшості бензилсульфонілоксамідів (III) в 60% водному діоксані визначено потенціометричним методом (1) концентраційні константи іонізації. Точність значень pKa оцінювали методом математичної статистики (надійність 0,95) (2). З даних, наведених в таблиці, видно, що замісники при оксамідному азоті впливають на величини pKa, які змінюються в межах від 3,96 до 5,03 од.



Кількісну оцінку впливу замісників на відщеплення протона  $\text{SO}_2\text{NH}$ -групи здійснювали за рівнянням Гаммета. Лінійну залежність  $\text{pK}_a$  з  $\sigma$ -Гаммета можна виразити кореляційним рівнянням\*.

$$\text{pK}_a = 4,835 - 0,665 \sigma \quad (r = 0,989; s = 0,036).$$

Невисоке чисельне значення реакційної константи свідчить про низьку провідність електронних впливів замісників через оксамоїльну групу ( $\text{NHCO}_2$ )

Для ідентифікації одержаних сполук знято ІЧ та УФ спектри. В ІЧ спектрах спостерігалися такі характеристичні смуги вбирання:  $\nu_{\text{NH}}$  3305—3260  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{CO}}$  1690  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{SO}_2^{\text{as}}}$  1380—1360  $\text{cm}^{-1}$  та  $\nu_{\text{SO}_2^{\text{s}}}$  1190—1160  $\text{cm}^{-1}$ . ІЧ спектри натрієвих солей амідів (III) не містили амідної смуги  $\text{NH}$ , а карбонільна група виявлялася при 1730  $\text{cm}^{-1}$ . В УФ спектрах (III) були максимуми вбирання в області 260  $\text{nm}$  при  $\lg \epsilon$  3,1—3,4.

Фармакологічні випробування показали, що гіпоглікемічна активність зберігається при введенні метиленової групи між бензольним кільцем і сульфонілоксамідною групою і становить для бензилсульфонілоксамідів (III, б, г, д, е, і, к) 1,11, 0,89, 1,17, 1,00, 1,10, 1,50 відповідно відносно бутаміду, активність якого прийнято за 1 (зниження рівня цукру в крові за 12 годин).

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

**Етиловий ефір бензилсульфонілоксамінової кислоти (IV).** До розчину метилату натрію, приготовленого з 40  $\text{ml}$  безводного метанолу та 0,46  $\text{g}$  натрію, послідовно додавали 3,42  $\text{g}$  бензилсульфаміду (7), кілька кристаликів фенолфталеїну і 3,6  $\text{g}$  діетилоксалату. Суміш залишали при кімнатній температурі до знебарвлення. Далі робили як описано раніше в методі (5). Вихід 3,6  $\text{g}$  (66%). Кристалізували з бензолу. Голки,  $t$ . топл. 119—120°.

$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_5\text{S}$ . Знайдено в %: N 5, 35.  
Вираховано в %: N 5, 16.

Заміщені аміди бензилсульфонілоксамінової кислоти (III, а—л) одержано за способом А (5), аміди (III, б, к, м—х) — за способом Б (6). Температура топлення проби змішування речовин, одержаних за способами А і Б, не давала депресії.

УФ спектри знято на приладі СФ-4 А в етанолі ( $c$   $2 \cdot 10^{-3}$  —  $2 \cdot 10^{-5}$  М), ІЧ спектри — на спектрофотометрі UR-20 у калію броміді (концентрація речовини 0,5%).

Потенціометричне титрування проводили за допомогою потенціометра ЛПУ-01 із скляним і насиченим каломельним електродами в 60% водному діоксані 0,01 н. розчином їдкою калію при 25°. Розраховували  $\text{pK}_a$  за рівнянням Гендерсона (1) з 8—9 вимірювань рН у межах 10—90% нейтралізації.

## ВИСНОВКИ

Здійснено синтез N-R-заміщених амідів бензилсульфонілоксамінової кислоти і вивчено їх цукрознижувальну активність. Показано, що гіпоглікемічна дія зберігається при введенні метиленової групи між бензольним кільцем і сульфонілоксамідною групою.

\* Для складання рівняння використовували  $\text{pK}_a$  сполук III, н—т.



## ЛІТЕРАТУРА

1. Альберт А., Сергент Е., Константы ионизации кислот и оснований, М.—Л., «Химия», 1964.—2. Комарь Н. П., ЖАХ, 1952, 7, 325.—3. Петюнин П. А., Черных В. П., Валяшко Н. Н., сб. ЖОХ «Биологически активные соединения», 1965, 158.—4. Петюнин П. А., Черных В. П., Штучная В. П., Хим.-фарм. журнал, 1973, № 4, 31.—5. Петюнин П. А., Черных В. П., ЖОХ, 1967, 3, 130.—6. Петюнин П. А., Черных В. П., там же, 1966, 2, 285.
7. Johnson Ambler, J. Am. Chem. Soc., 1914, 36, 381.

Надійшла 10.VI 1974 р.

### AMIDES AND HYDRAZIDES OF OXALIC ACID. XXIX. SYNTHESIS AND PROPERTIES OF N-R-SUBSTITUTED AMIDES OF BENZYL SULFONYLOXAMINIC ACID

*P. A. PETIUNIN, V. P. CHERNYKH, I. P. BANNY,  
T. S. DJAN-TEMIROVA and V. I. GRIDASOV  
Kharkov Pharmaceutical Institute*

#### SUMMARY

The synthesis has been realized of N-R-substituted amides of benzylsulfonyloxaminic acid and their sugarreducing activity was investigated.

●

---