

АКАДЕМИЯ НАУК ЛАТВИЙСКОЙ ССР  
РЕДКОЛЛЕГИЯ ЖУРНАЛА "ХИМИЯ  
ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ"

*№1550-81 Ден.*

УДК 661.733.1:543.257.1

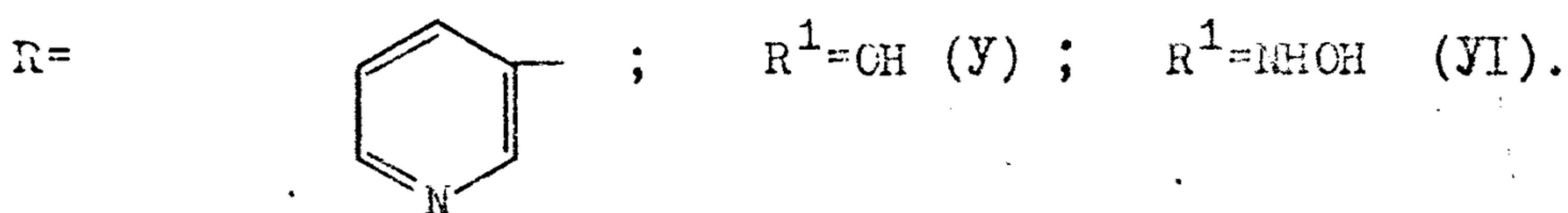
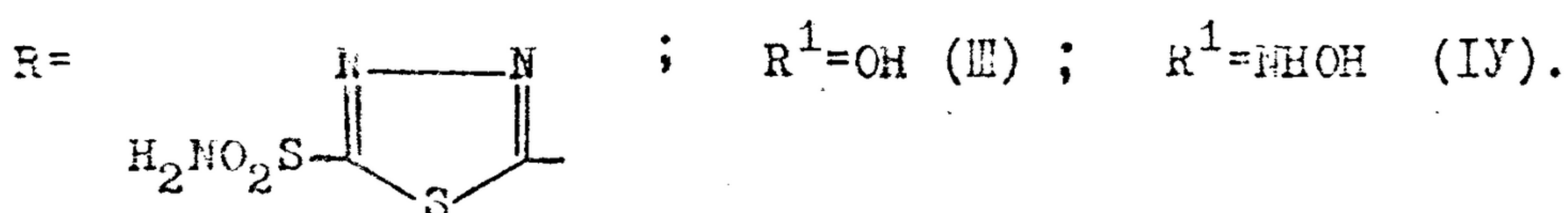
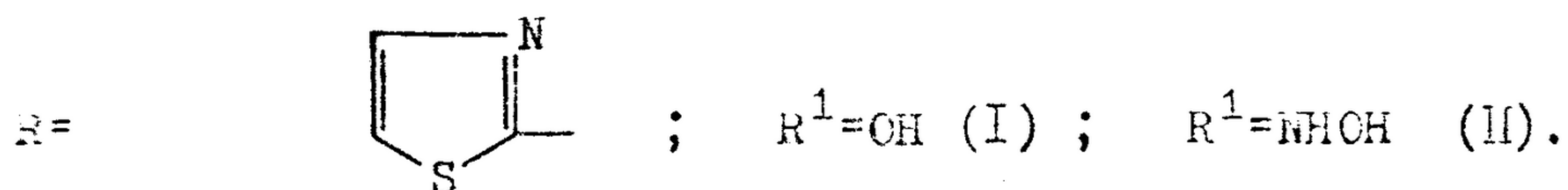
В.И.Макурина, П.А.Безуглый, В.П.Черных, Л.А.Смета

КИСЛОТНО-ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА  
ТЕТЕРИЛОКСАМИНОВЫХ КИСЛОТ И ИХ ГИДРОКСИАМИДОВ

Рига, 1981

Ранее [1-3] нами были изучены кислотно-основные свойства ряда производных оксаминовой кислоты, содержащих в своем составе аренсульфамидную и аренсульфогидразидную группы и проявляющих разностороннюю биологическую активность.

Представляло интерес перенести эти исследования на практически не изученные в химическом, физико-химическом отношении гетериллоксаминовые кислоты и их гидроксимидамы общей формулы  $RNHCOCOR^1$ , где



Исследуемые соединения содержат в своем составе одновременно несколько центров кислотной и основной ионизации. Поэтому при выполнении настоящей работы решались следующие задачи:

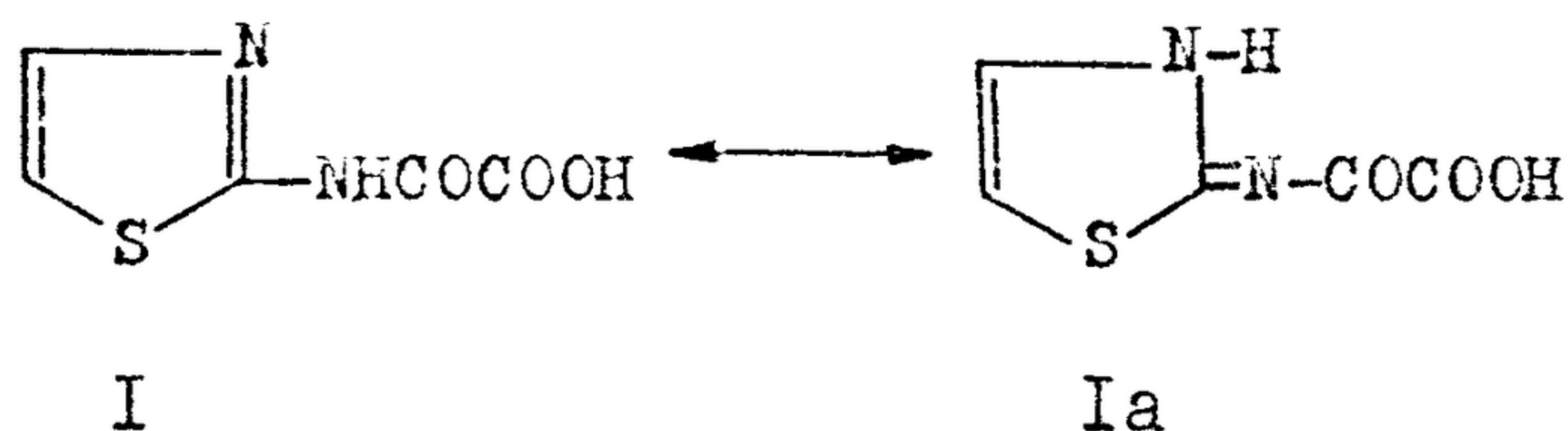
- 1) определение констант кислотной и основной ионизации кислот I, III, V и их гидроксиаминов II, IV, VI;
- 2) оценка влияния природы гетерильного остатка на величины  $pK_a$  названных соединений;
- 3) исследование возможности существования гетерилоксаминовых кислот в цвиттер-ионной форме.

Для выполнения поставленной задачи методом потенциометрического титрования были измерены константы кислотной и основ-

ной ионизации соединений I-VI, а также методом CNDO/2 рассчитан ряд квантовохимических параметров:

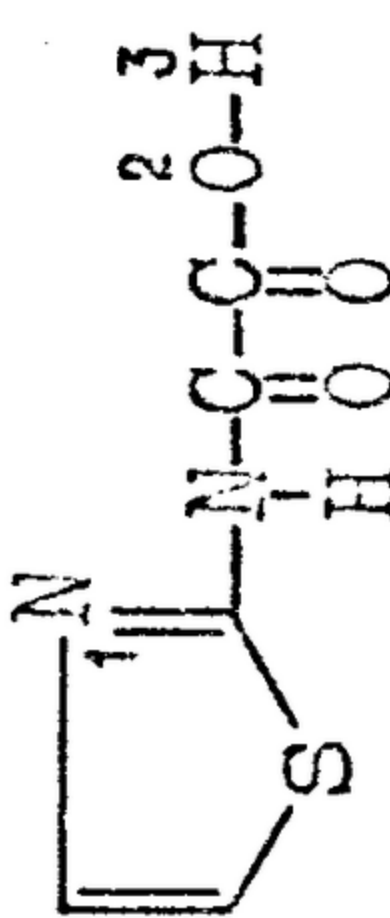
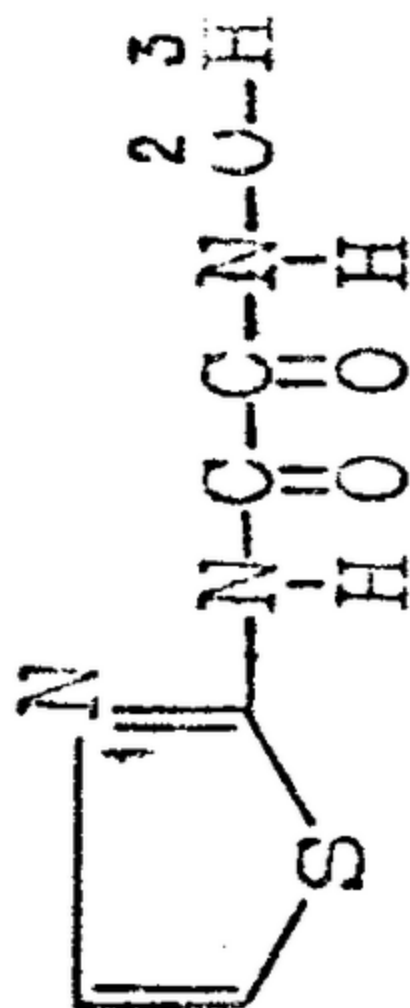
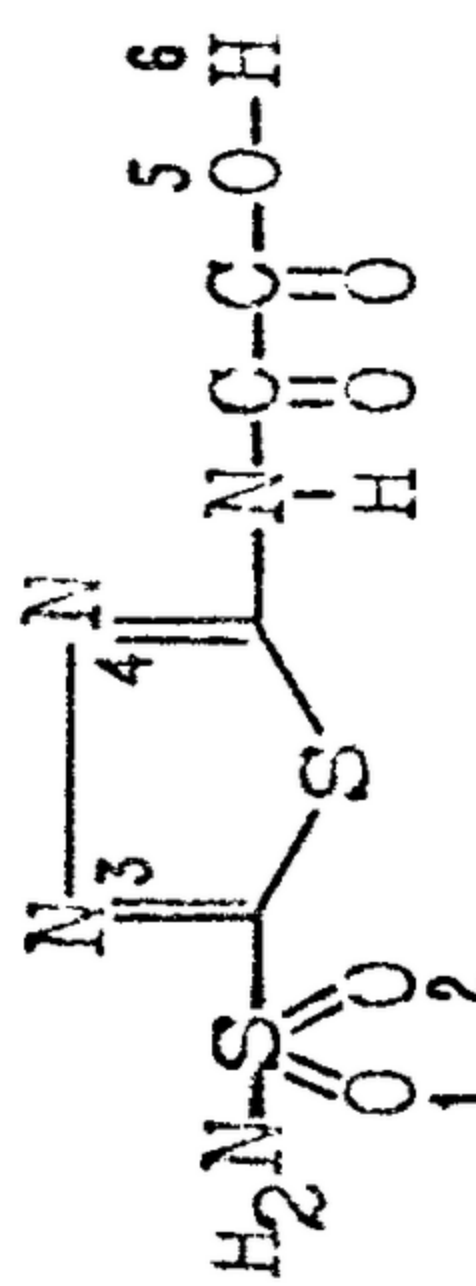
- 1) энергия связи протона с атомами азота или кислорода - возможными центрами основной ионизации исследуемых молекул ( $E_{\text{NH}^+}$ );
- 2) энергия протонизации карбоксильной и гидроксикамидной групп, равная разности полных энергий нейтральной и протонированной молекулы ( $E_{\text{H}}$ );
- 3) заряды на атомах в нейтральной молекуле ( $q$ ).

Полученные экспериментальные данные и результаты расчета приведены в таблице, из которой видно, что тиазолилоксаминовая кислота I характеризуется значительной кислотностью ( $pK_a = 3,28$ ), введение же в ее молекулу электродонорной NH группы приводит к ослаблению кислотных свойств соединения II ( $pK_a = 6,72$ ). При титровании кислоты I и гидроксикамида II раствором соляной кислоты установлено, что гетероатом азота (возможный центр основной ионизации) протона не присоединяет. Это связано, не только с низкими основными свойствами гетероатома азота ( $E_{\text{NH}^+} = -2,517, -2,649$  эВ), но и, по-видимому, с тем, что данные соединения существуют в растворах преимущественно в имидной таутомерной форме Ia, возможность которой доказана работами ряда авторов на основании изучения ИК- и УФ-спектров 2-аминопроизводных тиазола [4,5], а также методом масс-спектрометрии [6].



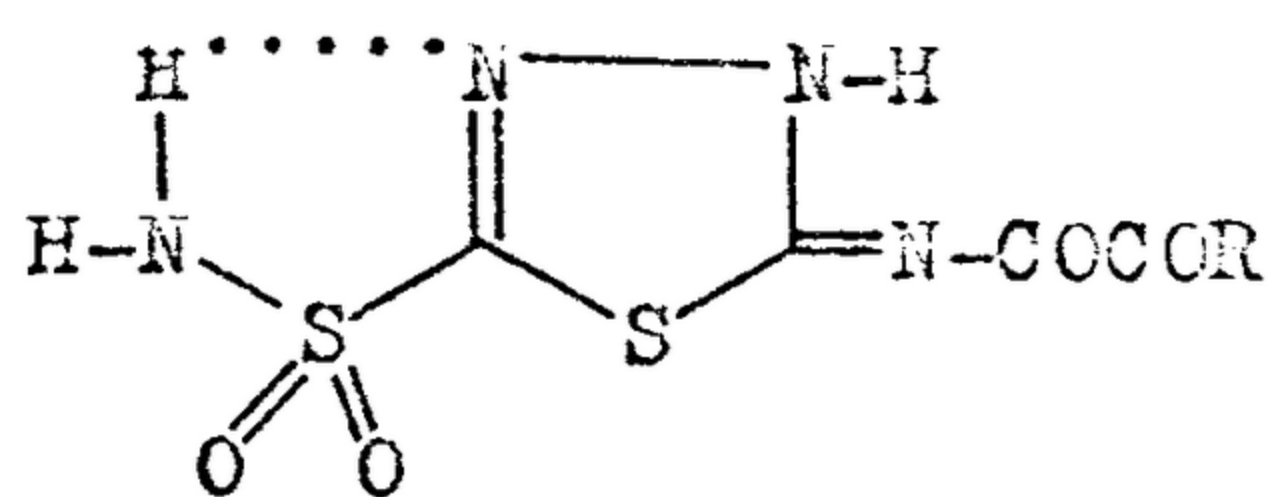
Титрование 5-сульфамил-1,3,4-тиадиазолил-2-оксаминовой

КОЭСТАБИЛИЗАТОРЫ СЕРЫ И КИСЛОТЫ ВОЗДУШНО-ВОДНОЙ РАСТВОРА  
 ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ КИСЛОТЫ И ИХ ГИДРОКСИМЕРЫ

№ соединения	Формула молекулы	pK <sub>a</sub> в воде		Квантовохимические индексы		
		присоединение H <sup>+</sup>	отщепление H <sup>+</sup>	E <sub>ПН</sub> <sup>+</sup> (эВ)	E <sub>П</sub> (эВ)	q
1	2	3	4	5	6	7
I		-	3,28 ± 0,04	N <sub>(1)</sub> = -2,517	-	N <sub>(1)</sub> = -0,220; O <sub>(2)</sub> = -0,278 H <sub>(3)</sub> = +0,189
II		-	6,72 ± 0,05	N <sub>(1)</sub> = -2,649	-	N <sub>(1)</sub> = -0,223; O <sub>(2)</sub> = -0,178 H <sub>(3)</sub> = +0,169
III		3,21 ± 0,05	5,07 ± 0,06	N <sub>(3)</sub> = -2,582 O <sub>(1)</sub> = -3,299	-	O <sub>(1)</sub> = -0,460; O <sub>(2)</sub> = -0,460 N <sub>(3)</sub> = -0,058; N <sub>(4)</sub> = -0,153 O <sub>(5)</sub> = -0,314; H <sub>(6)</sub> = 0,174

1	2	3	4	5	6	7
IX		5,02 <sup>±</sup> 0,08	7,94 <sup>±</sup> 0,07	N(3)=-2,587 O(1)=-3,290	-	O(1)=-0,453 N(3)=-0,060; N(4)=-0,155 O(5)=-0,117; H(6)=+0,1516
Y		3,32 <sup>±</sup> 0,06	4,98 <sup>±</sup> 0,05	N(1)=-14,650	22,456	N(1)=-0,127; O(2)=-0,163 H(3)=+0,172
VI		5,14 <sup>±</sup> 0,07	7,98 <sup>±</sup> 0,06	N(1)=-14,667	22,882	N(1)=-0,128; O(2)=-0,163 H(3)=+0,152

кислоты III позволило установить, что последняя в водных растворах, как и пиридиллоксаминовая кислота У находится в цвиттер-ионной форме. Константы ионизации, найденные путем потенциометрического титрования раствором соляной кислоты (3,21 и 3,31 соответственно) отвечают карбоксильной группе, а  $pK_a$ , найденные при титровании раствором едкого кали (5,07 и 4,98 соответственно) характеризуют протонизацию основного центра молекул. Для пиридиллоксаминовой кислоты У таким центром является гетероатом азота. Молекулы соединений III и IV содержат несколько центров основной ионизации: атомы азота тиадиазольного цикла, атомы кислорода сульфонильной группы, характеризующиеся значительно большим отрицательным зарядом, чем гетероатом азота (см. табл.). Последние обладают сравнительно малыми остаточными зарядами ( $q N_{(3)} = -0,060$ ;  $q N_{(4)} = -0,155$ ) и низкими значениями  $E_{\text{ион}}^+$  (-2,582 эВ). Наличие в 5-ом положении тиадиазольного цикла сульфамидной группы, обладающей акцепторным действием, не только снижает основные свойства атомов азота, но и благодаря кислому характеру водорода амидной группы создает возможность стабилизации цикла за счет образования внутримолекулярной водородной связи (IIIa).



IIIa

Высказанные соображения свидетельствуют о том, что наиболее вероятным основным центром кислоты III и ее гидроксимида IV являются атомы кислорода сульфонильной группы.

На примере кислоты У и ее гидроксимида VI также показана

т.е., что энергия отрыва протона карбоксильной группы на 11,406 эВ (41,15 кДж/моль) меньше аналогичной величины для амидной группы, что согласуется с результатами эксперимента, а также выводами ряда авторов [8,9] о том, что энергия протонизации ( $E_H$ ) и в несколько меньшей степени электронные заряды у атакуемого основанием атома водорода могут быть использованы в качестве квантовохимических критериев прочности исследуемых соединений.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Константы ионизации определяли потенциометрическим титрованием 0,001 М растворов исследуемых веществ в воде при 22°C на приборе рН-340. В качестве стандарта использовали бензойную кислоту и пиридин. Найденные экспериментально величины  $pK_a$   $C_6H_5COOH = 4,16$  и  $pK_a$   $C_6H_5N = 5,21$  были близки литературным [10]. Вычисление  $pK_a$  проводили по уравнению Гендерсона [11].

Квантовохимические расчеты проводили методом CNDO/2 с параметрами [12] и геометрией [13]. При расчете ионов использована модель, в которой предполагается полный отрыв протона при сохранении исходной геометрии молекулярного остова.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Петянин П.А., Черных В.П., Макурина В.И. В сб. "Реакц. спос-  
тв. орган. соедин.", 1972, т. 9, с. 153.
2. Петянин П.А., Черных В.П., Макурина В.И., ЖОрХ, 1974, т. 10,  
с. 2584.
3. Черных В.П., Макурина В.И., Петянин П.А. В сб. "Реакц. спос-  
тв. орган. соедин.", 1974, т. 11, с. 13.
4. Шейнкер Ю.Н., Кушкин В.В., Постовский И.Я., ЖФХ, 1957, т. 31,  
с. 174.
5. Шейнкер Ю.Н., Постовский И.Я., Воронина Н.М., Кушкин В.В.  
ЖФХ, 1957, т. 31, с. 1745.
6. Шейнкер Ю.Н., Шейнкер Ю.Н. Докл. АН СССР, 1976, т. 231,  
с. 860.
7. Melanu D., Dimitriu Maria Agnes. "Farmacia", 1976, v. 24,  
p. 129.
8. Шейнкер Ю.Н., Кане А.А., Тупицын И.Ф. ЖОрХ, 1977, т. 13,  
с. 763.
9. J. Phys. Soc. Jap., 1957, v. 12, p. 644, 809.
10. Шейнкер Ю.Н., Химия, 1964, т. 3, с. 86, 103.
11. Шейнкер А., Сержент Е. Константы ионизации кислот и осно-  
ваний. М.-Л., Химия, 1964, с. 179.
12. Pople J.A., Segal I.A. J. Chem. Phys., 1966, v. 44, p. 3289.
13. Tables of Interatomic Distances and Configuration in Mole-  
cules and Ions. L., The Chemical Society, 1958, v. 1, p. 410.