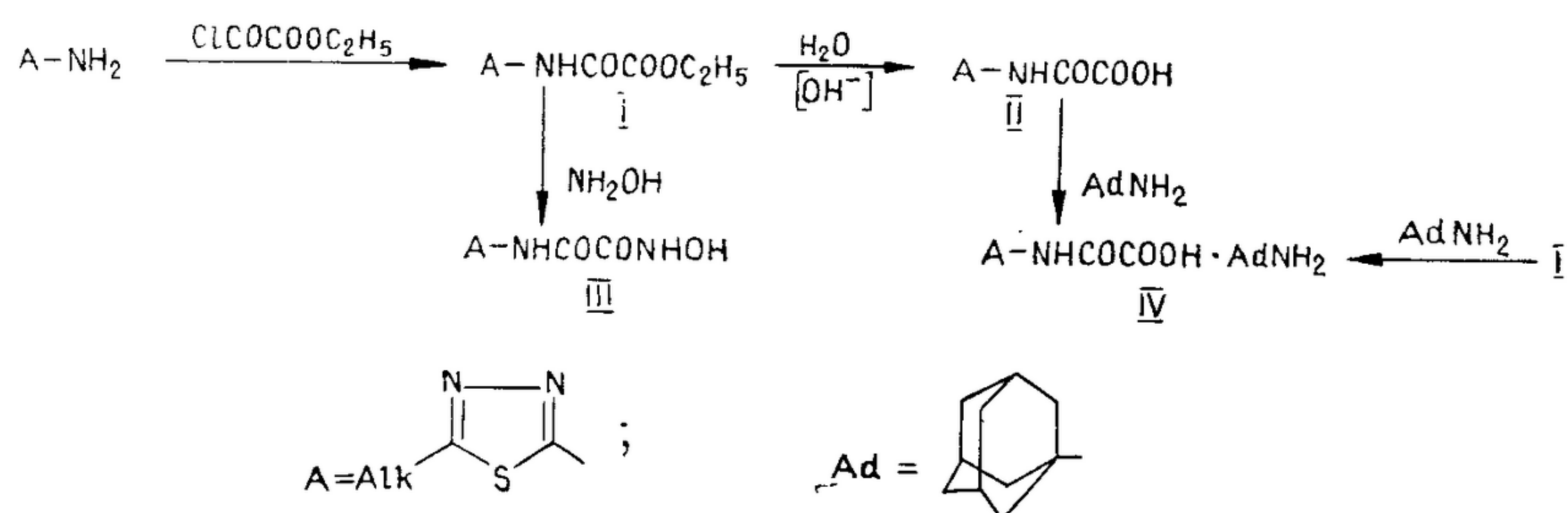


КИСЛОТНО-ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА 5-АЛКИЛ-1,3,4-ТИАДИАЗОЛИЛ-2-ОКСАМИНОВЫХ КИСЛОТ

В. П. Черных, Оке Джеймс, В. И. Макурина, П. А. Безуглый

Ранее нами были изучены константы ионизации N-R-замещенных оксаминовых кислот и их гидроксиамидов, представляющих интерес как биологически активные вещества [1]. Развивая эти исследования, мы синтезировали 5-алкил-1,3,4-тиадиазолил-2-оксаминовые кислоты (II) и их гидроксиамиды (III) и изучили кислотно-основные равновесия в водно-органических растворителях.

Синтез указанных соединений осуществлен по схеме



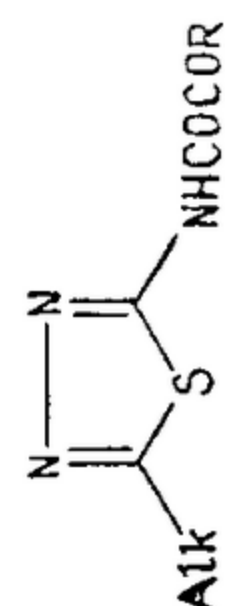
При взаимодействии 2-амино-5-алкил-1,3,4-тиадиазолов с хлорангидридом моноэтилоксалата по способу [2] были получены эфиры I, которые при действии 5 %-ного раствора щелочи или гидроксиламина образуют кислоты II и гидроксиамиды III соответственно [3]. Кислоты II охарактеризованы также в виде оксаминатов 1-адамантиламмония (IV), которые получены при взаимодействии 1-адамантиламина с эфирами I в 96 %-ном этаноле [4]. Образование оксаминатов вместо амидов возможно при проведении реакции в присутствии воды и протекает по механизму общесосновного катализа [5]. Строение оксаминатов IV подтверждено получением их непосредственно из кислот II и 1-адамантиламина.

Кислоты и их гидроксиамиды — бесцветные кристаллические вещества, труднорастворимые в воде, растворяются в минеральных кислотах, щелочах и в органических растворителях; оксаминаты растворяются в воде, трудно — в органических растворителях, под действием кислот и щелочей разлагаются.

Состав и строение полученных соединений подтверждены данными элементного анализа и ИК-спектров (таблица). В ИК-спектрах синтезированных соединений наблюдаются характерные полосы тиадиазолового цикла при 1437—1425 и 1200—1190 см^{-1} [6], а также колебания СО- и NH-групп при 1720—1690 и 3365—3240 см^{-1} соответственно. Поглощение карбонильной группы находится в области 1320—1310 см^{-1} . Для оксаминатов характерно наличие аммониевой полосы при 3000—2850 см^{-1} .

Для кислот II и гидроксиамидов III методом потенциометрического титрования были изучены кислотно-основные равновесия в водно-органических смесях. Данные констант кислотной ионизации в 60 %-ном водном диоксане ($\text{p}K_{a1}$) и констант основной ионизации в 50 %-ном водном этаноле ($\text{p}K_{a2}$) приведены в таблице.

Как видно из данных таблицы, 5-алкил-1,3,4-тиадиазол-2-оксаминовые кислоты обладают значительной кислотностью ($\text{p}K_{a1}=3,50-3,62$) и мало меняются в зависимости от природы алкильного заместителя в 5-м положении тиадиазольного цикла. Определение констант основной диссоциации в данных условиях титрования осуществить не удалось из-за высокой кислотности исследуемых соединений.



5-Алкил-1,3,4-тиадиазолил-2-оксаминоновые кислоты, их эфиры, гидроксимины и оксаминаты 1-адамантиламмония

| Соединение | Alk | R | Выход, % | Т. пл., °С* | pK _{a1} | pK _{a2} | Найдено, % | | Брутто-формула | Вычислено, % | |
|------------|-----------------------------------|--------------------------------|----------|-------------|------------------|------------------|------------|-------|---|--------------|-------|
| | | | | | | | N | S | | N | S |
| Ia | CH ₃ | OC ₂ H ₅ | 60 | 160—162 | — | — | 19,61 | 14,75 | C ₇ H ₉ N ₃ O ₃ S | 19,52 | 14,89 |
| Iб | C ₂ H ₅ | | 50 | 121—122 | — | — | 18,45 | 14,09 | C ₈ H ₁₁ N ₃ O ₃ S | 18,33 | 13,98 |
| Iв | n-C ₃ H ₇ | | 80 | 115—116 | — | — | 17,29 | 13,19 | C ₉ H ₁₃ N ₃ O ₃ S | 17,27 | 13,18 |
| Iг | n-C ₄ H ₉ | | 82 | 101—102 | — | — | 16,52 | 12,68 | C ₁₀ H ₁₅ N ₃ O ₃ S | 16,33 | 12,46 |
| Id | изо-C ₄ H ₉ | | 83 | 129—130 | — | — | 16,30 | 12,72 | C ₁₀ H ₁₅ N ₃ O ₃ S | 16,33 | 12,46 |
| IIa | CH ₃ | OH | 64 | 207—208 | 3,60 | — | 22,26 | 17,22 | C ₅ H ₇ N ₃ O ₃ S | 22,45 | 17,13 |
| IIб | C ₂ H ₅ | | 81 | 198—199 | 3,51 | — | 20,98 | 16,10 | C ₆ H ₇ N ₃ O ₃ S | 20,88 | 15,90 |
| IIв | n-C ₃ H ₇ | | 79 | 196—197 | 3,50 | — | 19,59 | 14,90 | C ₇ H ₉ N ₃ O ₃ S | 19,52 | 14,84 |
| IIг | n-C ₄ H ₉ | | 80 | 212 | 3,54 | — | 18,02 | 13,96 | C ₈ H ₁₁ N ₃ O ₃ S | 18,33 | 13,98 |
| IIд | изо-C ₄ H ₉ | | 73 | 197—198 | 3,62 | — | 17,98 | 14,09 | C ₈ H ₁₁ N ₃ O ₃ S | 18,33 | 13,98 |
| IIIa | CH ₃ | NHON | 70 | 180 | 7,54 | 5,49 | 27,66 | 15,62 | C ₅ H ₆ N ₄ O ₃ S | 27,71 | 15,85 |
| IIIб | C ₂ H ₅ | | 80 | 168 | 7,57 | 5,48 | 25,87 | 15,00 | C ₆ H ₈ N ₄ O ₃ S | 25,91 | 14,88 |
| IIIв | n-C ₃ H ₇ | | 75 | 157 | 7,49 | 5,29 | 24,33 | 14,15 | C ₇ H ₁₀ N ₄ O ₃ S | 24,33 | 13,92 |
| IIIг | n-C ₄ H ₉ | | 78 | 162 | 7,51 | 5,38 | 23,18 | 13,21 | C ₈ H ₁₂ N ₄ O ₃ S | 22,93 | 13,12 |
| IIIд | изо-C ₄ H ₉ | | 74 | 134 | 7,56 | 3,77 | 23,00 | 13,26 | C ₈ H ₁₂ N ₄ O ₃ S | 22,93 | 13,12 |
| IVa | CH ₃ | OH·H ₂ NAd | 75 | 239—240 | — | — | 16,70 | 9,37 | C ₁₅ H ₂₂ N ₄ O ₃ S | 16,55 | 9,40 |
| IVб | C ₂ H ₅ | | 85 | 242 | — | — | 16,02 | 9,18 | C ₁₆ H ₂₄ N ₄ O ₃ S | 15,89 | 9,10 |
| IVв | n-C ₃ H ₇ | | 80 | 249—250 | — | — | 15,48 | 8,89 | C ₁₇ H ₂₆ N ₄ O ₃ S | 15,28 | 8,70 |
| IVг | n-C ₄ H ₉ | | 74 | 218—219 | — | — | 14,83 | 8,51 | C ₁₈ H ₂₈ N ₄ O ₃ S | 14,72 | 8,40 |
| IVд | изо-C ₄ H ₉ | | 82 | 240—241 | — | — | 14,95 | 8,64 | C ₁₈ H ₂₈ N ₄ O ₃ S | 14,72 | 8,40 |

* Соединение I a—д кристаллизуют из этанола, остальные—из воды; соединения IIa—IVд плавятся с разложением.

Гидроксиамиды III обладают более низкой кислотностью, чем кислоты II (pK_{a1} для них меняется в пределах 7,49—7,56). Константы основной ионизации амидов III значительно выше ($pK_{a2}=5,29-5,49$), чем у изученных ранее гидроксиамидов 5-сульфамил-1,3,4-тиадиазол-2-оксаминовых кислот [1]. Это вызвано электронодонорным влиянием алкильных заместителей в 5-м положении. Для гидроксиамида III, содержащего изобутильный радикал, не происходит присоединения протона по атому азота тиadiaзольного цикла, по-видимому, по стерическим причинам.

Константы диссоциации определяли потенциометрическим титрованием 0,001 М растворов исследуемых веществ в водно-диоксановом и водно-этанольном растворах по методике [7].

5-Алкил-1,3,4-тиадиазолил-2-оксаминовые кислоты (II а—д; таблица). 0,03 моля эфира I растворяли в 25—30 мл 5 %-ного раствора едкого натра и размешивали 10 мин при 25°. Раствор фильтровали и подкисляли соляной кислотой до pH 5. Осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили и кристаллизовали из воды.

1. Безуглый П. А., Черных В. П., Макурина В. И. Константы ионизации N-гетериллоксаминных кислот и их гидроксиамидов.— Харьков, 1979.— 5 с. Рукопись деп. в ВИНТИ. Черкасское отд. НИИТЭХИМа, 18.05.79, № 3258-79.
2. Синтез и гипогликемическая активность алкиламидов 2-амино-1,3,4-тиадиазол-5-сульфонил- и 5-сульфамил-1,3,4-тиадиазол-2-оксаминовой кислоты / В. П. Черных, Ж. П. Булада, П. А. Безуглый, В. И. Макурина, В. А. Чубенко, Л. Н. Воронина.— Хим.-фармац. журн., 1980, № 2, с. 33—37.
3. А. с. 740775 (СССР). N-гидроксиамид тиазолил-2-оксаминовой кислоты, обладающий гипогликемической активностью / П. А. Безуглый, В. П. Черных, Л. Н. Воронина, А. И. Березнякова.— Оpubл. в Б. И., 1980, № 22.
4. А. с. 717038 (СССР). N-гетериллоксаминаты 1-адамантиламмония, проявляющие диуретическую активность / П. А. Безуглый, В. П. Черных, С. М. Дроговоз, А. И. Березнякова.— Оpubл. в Б. И., 1980, № 7.
5. Петюнін Г. П. Синтез і властивості моноалкілоксалатів та оксамінатів третинного бутиламонію.— Фармац. журн., 1980, № 3, с. 40—42.
6. Katritz A. R. Physical methode in heterocyclic chemistry.— New York: Acad. press, 1963, vol. 11, p. 232—234.
7. Альберт А., Сергент Е. Константы ионизации кислот и оснований. М.; Л.: Химия, 1964.—179 с.

Харьковский
фармацевтический институт

Поступила
10 февраля 1981 г.