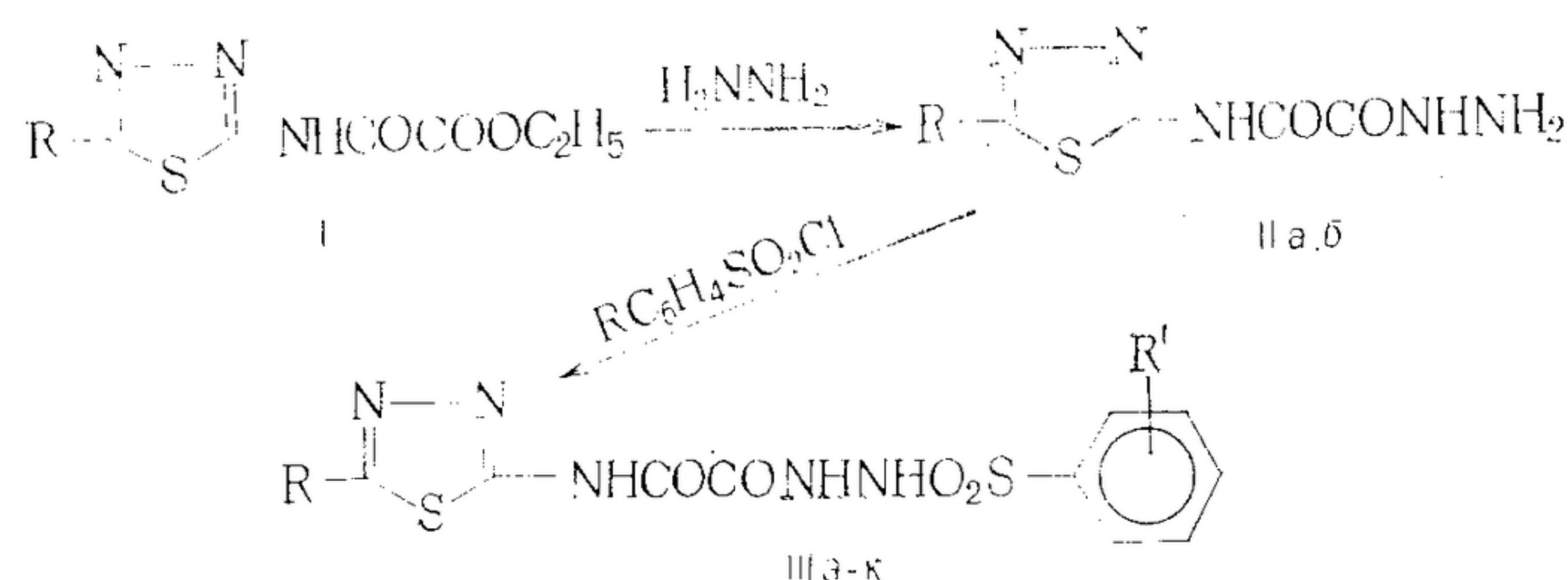


УДК 615.252.349

СИНТЕЗ І ГІПОГЛІКЕМІЧНА АКТИВНІСТЬ АРЕНСУЛЬФОГІДРАЗИДІВ  
S-АЛКІЛ-1,3,4-ТІАДІАЗОЛІЛ-2-ОКСАМІНОВОЇ КИСЛОТИП. О. БЕЗУГЛИЙ, В. П. ЧЕРНИХ, О. КЕ ДЖЕЙМС,  
В. І. МАКУРІНА, Л. М. ВОРОНІНА  
Харківський державний фармацевтичний інститут

Раніше було показано (2—4), що алкіл- і ариламиди аренсульфогідразидів щавлевої кислоти проявляють виражену цукрознижувальну дію і низьку токсичність. У зв'язку з цим цікаво було вивчити біологічні властивості гетероциклічних аналогів вищенаведених сполук. Це завдання було здійснено на прикладі аренсульфогідразидів 5-алкіл-1,3,4-тіадіазоліл-2-оксамінової кислоти, синтезованих за схемою



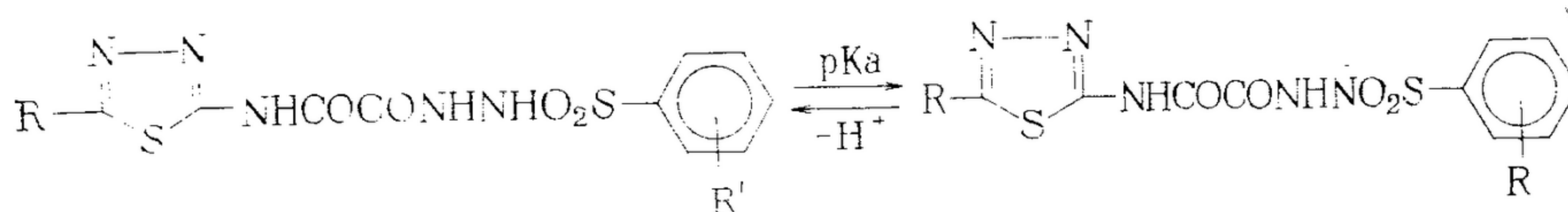
Гідразиди 5-алкіл-1,3,4-тіадіазоліл-2-оксамінової кислоти (II) одержували за реакцією гідразинолізу етилового ефіру 5-алкіл-1,3,4-тіадіазоліл-2-оксамінової кислоти (I). При взаємодії гідразидів (II) з аренсульфохлоридами в сухому піридині утворюються аренсульфогідразиди (III). Останні являють собою безбарвні або забарвлені (III e, e, y, k) речовини, розчинні у водних розчинах лугів та аміаку і більшості органічних розчинників (табл. 1).

Аналіз одержаних ІЧ спектрів вбирання показує що досліджувані речовини у короткохвильовій ділянці спектра мають широку смугу вбирання (3375—3130  $\text{cm}^{-1}$ ) NH-груп.

Валентні коливання карбонільних груп проявляються у вигляді високоінтенсивної смуги при 1700—1675  $\text{cm}^{-1}$ , що, очевидно, зв'язано з їх транс-розташуванням (1). Для ІЧ спектрів усіх сполук характерні смуги вбирання симетричних (1175—1160  $\text{cm}^{-1}$ ) і асиметричних (1365—1355  $\text{cm}^{-1}$ ) валентних коливань сульфонільної групи.

Речовини, що мають у своєму складі нітрогрупу (III e, e, y, k), характеризуються частотами цієї групи на ділянці 1545—1540  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{NO}_2}^{\text{as}}$ ) і 1332—1326  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{NO}_2}^{\text{s}}$ ).

Для синтезованих сполук методом потенціометричного титрування знайдено величини констант кислотної дисоціації (рКа), що характеризують протонізацію сульфогідразидної групи:



У зв'язку з низькою розчинністю досліджуваних сполук у воді величини їх рКа були визначені у 60% водному діоксані. Аналіз одержаних результатів показує, що аренсульфогідразиди (III) характеризуються незначною кислотністю: величини рКа змінюються в межах 8,15—6,98 одиниці.

Природа алкільного радикала в тіадіазольному залишку молекул гідразидів (III) мало впливає на рКа досліджуваних речовин, у той час як замісники в бензольному кільці аренсульфогідразидної групи значно змінюють величини рКа: різниця рКа для сполук, що містять у своєму складі оксиметильну та нітрогрупи, становить приблизно одну одиницю.

Кількісний вплив замісників R' в гідразидіах III на величину рКа здійснено за допомогою рівняння Гаммета. Кореляційні рівняння цього впливу, одержані методом найменших квадратів, мають вигляд:

$$\begin{aligned} \text{pKa} &= 7,87 \pm 0,07 - (0,97 \pm 0,17)\sigma; r=0,982; S=0,06 \\ &\text{(в кореляцію взято III а — г, е)} \\ \text{pKa} &= 7,73 \pm 0,05 - (0,90 \pm 0,11)\sigma; r=0,989; S=0,09 \\ &\text{(в кореляцію взято III ж — і, й, к)} \end{aligned}$$

Реакційні константи в обох реакційних серіях майже однакові ( $\rho=0,97$  і  $0,90$ ), що свідчить про приблизно однакову чутливість досліджуваних речовин до структурних змін в молекулах аренсульфогідразидів III, а також про ідентичний механізм передачі електронного впливу замісників на реакційний центр (сульфогідразидну групу).

Фармакологічні випробування показали, що гіпоглікемічна дія для найактивніших аренсульфогідразидів (III а, д, е, з, к) становить відповідно 0,81, 0,93, 0,98, 0,74, 0,88 відносно бутаміду, активність якого прийнято за одиницю (зниження рівня цукру в крові за 12 годин).

#### Експериментальна частина

ІЧ спектри досліджуваних сполук було одержано для їх твердого стану в таблетках з бромідом калію ( $c=1\%$ ) на двопробеновому напівавтоматичному спектрофотометрі UR-20 у ділянці  $4000-650 \text{ см}^{-1}$ .

Потенціометричне титрування проводили за допомогою потенціометра рН-340 із скляним і насиченим каломельним електродами в 60% водному діоксані. Величину рКа розраховували як рН в точці 50% нейтралізації.

#### Гідразид 5-етил-1,3,4-тіадіазоліл-2-оксамінової кислоти

До розчину 2,30 г (0,01 моля) етилового ефіру 5-етил-1,3,4-тіадіазоліл-2-оксамінової кислоти (I,  $R=C_2H_5$ ) в 15 мл метанолу додають 0,50 г (0,01 моля) гідрозин-гідрату в 10 мл метанолу. Реакційну суміш витримують при кімнатній температурі на протязі трьох годин, розводять водою, осад відфільтровують і кристалізують з водного диметилформаміду. Вихід 80%. Т. топл.  $290-291^\circ \text{C}$ .

Знайдено, %: N32,61, S14,95.  $C_6H_9N_5O_2S$ .

Вирахувано, %: N32,54, S14,90.

Аналогічно одержано Ia ( $R=CH_3$ ). Вихід 78%. Т. топл.  $>300^\circ \text{C}$ . (Диметилформамід).

Знайдено, %: N34,92, S16,06.  $C_5H_7N_5O_2S$ .

Вирахувано, %: N34,81, S15,94.



Аренсульфогідрозиди 5-алкіл-1,3,4-тіадіазоліл-2-оксамінової кислоти (III)

Сполука	R	R'	Вихід, %	Т. топ., °C	Rf	pKa	Знайдено, %		Емпірична формула	Вирахувано, %	
							N	S		N	S
III а	CH <sub>3</sub>	p-CH <sub>3</sub>	55	>300	0,54	7,85	19,7	18,1	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	19,7	18,0
III б		p-OCH <sub>3</sub>	70	260—262	0,66	8,15	19,0	17,2	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	18,9	17,3
III в		p-Cl	81	>300	0,63	7,54	18,5	17,2	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	18,6	17,1
III г		p-Br	63	298—300	0,61	7,51	16,6	15,4	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> BrN <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	16,7	15,3
III д		p-NHCOOCH <sub>3</sub>	50	>300	0,57	7,60	20,3	15,4	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>6</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub>	20,3	15,5
III е		m-NO <sub>2</sub>	90	190—192	0,58	7,22	21,7	16,5	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> N <sub>6</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub>	21,7	16,6
III є		p-NO <sub>2</sub>	92	195—196	0,62	7,05	21,8	16,4	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> N <sub>6</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub>	21,7	16,6
III ж		p-CH <sub>3</sub>	50	290—292	0,62	7,77	19,1	17,6	C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	19,0	17,4
III з	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-OCH <sub>3</sub>	50	220—221	0,62	8,01	18,0	16,7	C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	18,2	16,6
III и		p-Cl	46	210—212	0,64	7,55	17,8	16,5	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	18,0	16,4
III і		p-Br	48	295—296	0,62	7,62	16,4	15,1	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> BrN <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	16,1	15,0
III ї	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-NHCOOCH <sub>3</sub>	50	280—282	0,61	7,50	19,6	18,4	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>6</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub>	19,6	18,3
III й		m-NO <sub>2</sub>	56	205—207	0,56	7,02	21,1	15,9	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> N <sub>6</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub>	21,0	16,0
III к		p-NO <sub>2</sub>	58	221—222	0,64	6,98	21,1	16,2	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> N <sub>6</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub>	21,0	16,0

\* Розчинник для кристалізації — диметилформамід. Всі сполуки топляться з розкладанням.

\*\* Rf визначали в системі хлороформ — оцтовий ангідрид — диметилформамід (50:5:5).

#### п-Метоксибензолсульфогідрозид 5-метил-1,3,4-тіадіазоліл-2-оксамінової кислоти (IIIб)

До розчину 2,00 г (0,01 моля гідрозиду 5-метил-1,3,4-тіадіазоліл-2-оксамінової кислоти в 15 мл сухогс піридину додають 2,06 г (0,01 моля) п-метоксибензолсульфохлориду і витримують при кімнатній температурі 10 годин. Надлишок піридину відганяють під зменшеним тиском, залишок виливають у воду, підкислюють соляною кислотою до рН 5, осад відфільтровують, сушать і кристалізують з водного диметилформаміду.

Аналогічно одержують речовини IIIа, III в — к.

#### Висновки

В результаті взаємодії ефірів 5-алкіл-1,3,4-тіадіазоліл-2-оксамінової кислоти з гідрозин-гідратом одержано гідрозиди 5-алкіл-1,3,4-тіадіазоліл-2-оксамінової кислоти, для яких вивчено реакцію ацилювання аренсульфохлоридами, внаслідок чого одержано аренсульфогідрозиди 5-алкіл-1,3,4-тіадіазоліл-2-оксамінової кислоти. Останні за цукрознижувальною активністю наближаються до бутаміду.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Беллами Л. Новые данные по ИК-спектрам сложных молекул. — М.: Мир, 1971. — с. 143;
2. Черных В. П., Макурина В. И., Тимашева И. М. та ін. Амід та гідрозиди щавлевої кислоти. Синтез та гіпоглікемічна активність алкіламідів аренсульфогідрозидів щавлевої кислоти. — Фармац. журн., 1978, № 6, с. 47—49;
3. Черных В. П., Банный И. П., Макурина В. И. и др. Сравнительное изучение гипогликемической активности замещенных амидов и гидразидов аренсульфонил-оксаминных кислот. — Хим.-фармац. журн., 1978, № 12, с. 79—84;
4. Черных В. П., Макурина В. И., Джан-Темирова Т. С. и др. Гипогликемическая активность ароматических сульфогидразидов и их производных. — Фармакология и токсикология, 1979, № 3, с. 285—287.

Надійшла в редакцію 17.07.81.