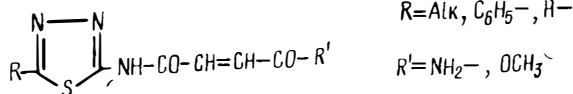


ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ГЕТЕРИЛАМИДОВ БУТЕНДИОВОЙ КИСЛОТЫ В ДИМЕТИЛФОРМАМИДЕ

В. А. Шаповалов, В. П. Черных, В. И. Кабачный, Е. М. Сопельник

Применение принципа линейности свободных энергий к величинам полярографических потенциалов полуволи ($E_{1/2}$) позволяет установить определенное соответствие между $E_{1/2}$ и реакционной способностью органических соединений и на основании этого оценить некоторые детали их строения.

Продолжая исследования в области изучения реакционной способности производных дикарбоновых кислот [1], мы изучили электрохимическое восстановление гетериламидов бутендиовой кислоты строения



* Согласно предварительным данным зависимость скорости реакции электровосстановления O_2 от pH на этих катализаторах такая же, как на угле А-3 $\partial E/\partial \text{pH} = -50$ мВ в области первого и второго наклонов.

УКРАИНСКИЙ ХИМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ, 1986, т. 52, № 1

41

УКРАИНСКИЙ ХИМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ, 1986, т. 52, № 1

43

чтобы определить количественные параметры этого процесса ($E_{1/2}^I$), влияние на них заместителей и установить способность гетероциклического кольца к передаче электронных влияний. Наряду с этим было измерена величина $E_{1/2}^I$ с индексами различных фармакологических препаратов данных соединений.

Корреляционный анализ полярографических данных гетериламидов бутендионовой кислоты и их модельных соединений в диметилформамиде $R-Nt-NHCOCH=CHCO-$

Номер соединения	R	Nt	R'	$E_{1/2}^I$, В	$E_{1/2}^{II}$, В	Корреляционное уравнение**	r	s
1	<i>i</i> -C ₃ H ₇		NH ₂	1,24	1,89	$E_{1/2}^I = (0,10 \pm 0,01)\sigma^* - 1,20 \pm 0,01$	0,992	0,069
2	<i>n</i> -C ₄ H ₉		NH ₂	1,23	1,88			
3	<i>n</i> -C ₃ H ₇		NH ₂	1,22	1,93			
4	CH ₃		NH ₂	1,21	1,94			
5	H		NH ₂	1,36	1,92			
6*	C ₆ H ₅		NH ₂	1,10	1,77			
7	<i>n</i> -C ₄ H ₉		OCH ₃	1,20	1,78	$E_{1/2}^I = (0,09 \pm 0,01)\sigma^* - 1,20 \pm 0,01$	0,992	0,069
8	<i>i</i> -C ₄ H ₉		OCH ₃	1,22	1,80			
9	C ₂ H ₅		OCH ₃	1,20	1,79			
10	H		OCH ₃	1,33	1,83			
11*	C ₆ H ₅		OCH ₃	1,14	1,70			
12	<i>i</i> -C ₃ H ₇		NH ₂	1,67	1,84			
13	<i>n</i> -C ₄ H ₉	NH ₂	1,64	1,82				
14	<i>n</i> -C ₃ H ₇	NH ₂	1,62	1,75				
15	CH ₃	NH ₂	1,61	1,86				
16	H	NH ₂	1,57	1,74				

* Наблюдаются третьи волны: у соединения 6 при $-2,50$ В, у соединения 11 при $-2,48$ В; ** значения σ^* взяты из [4, 5]; $E_{1/2}^I$ измерены с погрешностью 1 %, что было оценено по числу измерений этой величины ($n=7$) при $\alpha=0,95$.

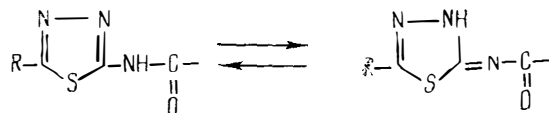
Значения потенциалов полуволн ($E_{1/2}^I$, $E_{1/2}^{II}$) и параметры корреляционного анализа полярографических данных приведены в таблице (r — коэффициент корреляции; s — стандартное отклонение). Видно, что электрохимическое восстановление большинства веществ сопровождается появлением на полярограммах двух четко разделенных волн. При этом разница в потенциалах полуволн первой ($E_{1/2}^I$) и второй ($E_{1/2}^{II}$) волн восстановления ($\Delta E_{1/2}$) гетериламидов бутендионовой кислоты (соединения 1—11) составляет $\geq 0,50$ В.

Учитывая ароматические свойства 1,3,4-тиадиазольного цикла и способность передавать электронные влияния [2], нетрудно было предположить, что исключение из структуры деполаризатора этого фрагмента приведет к существенному затруднению его восстановления. С этой целью был синтезирован и изучен ряд модельных соединений (12—16), в структуре которых отсутствовал гетероцикл: $R-NH-CO-CH=CH-CO-NH_2$ ($R=H, Alk$).

Как и следовало ожидать, значения $E_{1/2}$ модельных веществ лежат в более катодной области потенциалов (от $-1,57$ до $-1,67$ В), чем у соответствующих гетерилпроизводных бутендионовой кислоты (соединения 1—5) (от $-1,21$ до $1,36$ В), а $\Delta E_{1/2}$ модельных структур не превышала 0,25 В. Сам характер восстановления и морфология полярограмм существенно не изменяется. Это указывает на идентичность механизма восстановления изученных соединений, связанного в первую очередь с восстановлением системы сопряженных связей двух СО-групп ацильного фрагмента, что позволяет количественно оценить электронную проводимость тиадиазольного гетероцикла, включенного в систему сопряженных связей по 2-му и 5-му положениям.

Используя полярографические реакционные константы ρ_{π} для серни соединений 1—5 (ρ_{π_1}) и 12—16 (ρ_{π_2}), был оценен трансмиссионный фактор $z = \frac{\rho_{\pi_1}}{\rho_{\pi_2}}$ тиадiazольного кольца, который составил величину 0,66.

Высокое значение z указывает на достаточно хорошую проводимость этим гетероциклом электронных влияний. В связи с этим уместно отметить способность тиадiazольного фрагмента к амидо-имидной таутомерии [3]:



По-видимому, это свойство зависит от природы заместителя R и оказывает существенное влияние на электрохимическую реакционную способность деполаризаторов. Так, при отсутствии заместителя в 5-м положении 1, 3, 4-тиадiazола (соединения 5 и 10) потенциал полуволны первой волны имеет более катодное значение, чем для других производных (поэтому данные по этим соединениям не включены в корреляцию). Очевидно, введение заместителя дестабилизирует гетероцикл, что усиливает возможность таутомеризации и приводит к образованию рядом с реакционным центром азометиновой группы, облегчающей восстановление деполаризатора на первой стадии.

На второй стадии восстановления указанная закономерность не проявляется, что объясняется нарушением цепи сопряжения в промежуточном продукте восстановления. Интересным является сопоставление электрохимической реакционной способности с биологическими свойствами гетериламидов бутендиовой кислоты, так как известно, что в ряде случаев биохимические процессы определяются стадией переноса электронов.

Таким образом, определены потенциалы полуволн электрохимического восстановления гетериламидов бутендиовой кислоты и модельных соединений в диметилформамиде, на основании которых проведен корреляционный анализ полярографических данных, рассчитан трансмиссионный фактор 1, 3, 4-тиадiazольного кольца и осуществлена предварительная оценка биологической активности изученных соединений с использованием показателя их электрохимической реакционной способности.

Техника классических полярографических измерений, подготовка растворов, очистка диметилформамида и фоновой соли описаны ранее [1]. Число электронов приближенно оценивали по стандартным растворам 9, 10-антрахинона с учетом различия молекулярных масс деполаризаторов и без учета различий в геометрии молекул и химизма их взаимодействия с растворителем. Частота переключения коммутаторным методом составляла 10 Гц.

Производные 5-R-2 (1, 3, 4-тиадiazолил)амидов бутендиовой кислоты синтезированы по [6], а их чистота подтверждена данными элементного анализа, ИК-спектроскопии и тонкослойной хроматографии.

1. *Исследование* полярографического поведения биологически активных производных 5-метил-2-(1,3,4-тиадiazолил)сукцинаминовой кислоты в диметилформамиде / В. А. Шаповалов, В. И. Кабачный, П. А. Безуглый и др.—Журн. общ. химии, 1982, 52, № 2, с. 404—407.
2. *Иванский В. И.* Химия гетероциклических соединений.— М.: Высш. шк., 1978.—560 с.
3. *О таутомерной* форме некоторых производных гетероциклических соединений / Ю. Н. Шейнкер, И. Я. Постовский, Н. М. Воронина, В. В. Кушкин.—Журн. физ. химии, 1957, 31, № 8, с. 1745.
4. *Пространственные* эффекты в органической химии / Под ред. А. Н. Несмеянова.— М.: Изд-во иностр. лит., 1960.—719 с.
5. *Гордон А., Форд Р.* Спутник химика.— М.: Мир, 1976.—543 с.
6. *Синтез і біологічна* активність похідних гетериламідів fumarової кислоти / В. П. Черних, О. М. Сопельник, В. І. Кабачний та ін.—Фармац. журн., 1983, № 5, с. 26—29.

Харьк. фармацевт. ин-т

Поступила 09.07.84