

Аналогичные соотношения между температурными составляющими энтальпии и энтропии зафиксированы также для метилсерной кислоты и ее метилтриоктиламмонийной соли [7].

1. Fuoss P., Onsager L., Skinner J. Conductance of symmetrical electrolyte.—J. Phys. Chem., 1965, 69, N 8, p. 2581—2594.
2. Дорощева Н. Г., Шляханова С. Н. Кондуктометрическое исследование растворов хлористого водорода в *n*-пропиловом и *изо*-пропиловом спиртах.— Киев. 1982.— 18 с.— Рукопись деп. в ОНИИТЭхим. Черкассы, 25.10.82, № 1126_{ХП}-Д82.
3. Дорощева Н. Г., Шляханова С. Н. Кондуктометрическое исследование растворов хлористого водорода в *n*-бутиловом и *изо*-бутиловом спиртах.— Киев. 1982.— 17 с.— Рукопись деп. в ОНИИТЭхим. Черкассы, 25.10.82, № 1125_{ХП}-Д82.
4. Дорощева Н. Г., Шляханова С. Н. Кондуктометрическое исследование растворов хлористого водорода в *n*-амиловом и *изо*-амиловом спиртах.— Киев. 1982.— 18 с.— Рукопись деп. в ОНИИТЭхим. Черкассы, 25.10.82, № 1124_{ХП}-Д82.
5. Гурвич Л. В., Караченцев Г. В. Энергия разрыва химических связей, потенциал ионизации и сродство к электрону.— М.: Наука, 1974.— 352 с.
6. Фиалков Ю. Я., Чумак В. Л. Влияние диэлектрической проницаемости на термодинамические характеристики равновесий в растворах.— Укр. хим. журн., 1977, 53, № 4, с. 885—887.
7. Дорощева Н. Г., Ковальская В. П., Фиалков Ю. Я. Термодинамические характеристики электролитической диссоциации метилсерной кислоты в алифатических спиртах.— Там же, 1978, 43, № 7, с. 762—763.

Киевский политехнический институт

Поступила 07.06.83

УДК 541.1.001.5:547.462.3

ИССЛЕДОВАНИЕ ИЗОМЕРНЫХ N-2-ТИАЗОЛИЛАМИДОВ ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ МЕТОДАМИ ИК- И ЯМР-СПЕКТРОСКОПИИ

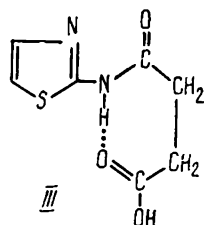
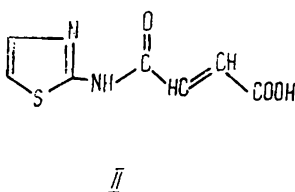
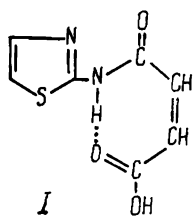
И. П. Ковалев, В. И. Кабачный, В. П. Черных, Е. М. Сопельник, В. А. Поляков

В работах [1, 2] были отмечены некоторые закономерности проявления различных видов биологической активности в зависимости от структуры. Известно, что активность соединений определяется не только первичной химической структурой веществ, но и другими структурными композициями: внутримолекулярными водородными связями (ВВС), дипольными моментами и др. В связи с этим значительный теоретический интерес представляло изучение тонкой структуры изомерных N-2-тиазолилами́дов этилендикарбонных кислот, существенно отличающихся по характеру биологической активности, с целью дальнейшего изучения зависимости величины фармакологической активности от структуры химических веществ.

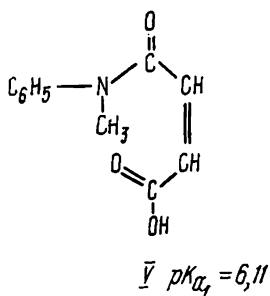
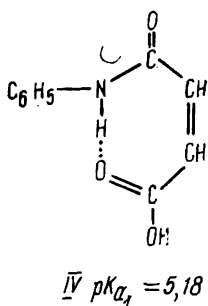
Для синтезированных соединений методом потенциометрического титрования были измерены константы кислотной (pK_{a1}) и основной (pK_{a2}) ионизации. Исследования показали, что значения констант кислотной ионизации тиазолилмалеинаминовых кислот I более чем на две единицы ниже pK_{a1} изученных ранее гетерилсукцинаминовых кислот III [3], что связано с большей проводимостью электронных эффектов малеинаминовой группировкой. Тиазолилмалеиновая кислота I характеризуется более высокой кислотностью, чем ее *транс*-изомер II. Аналогичная закономерность характерна и для малеиновой и фумаровой кислот, первые константы ионизации которых в воде отличаются более чем на единицу [4].

Такое различие в величинах pK_{a1} для тиазолилпроизводных *цис*- и *транс*-этилендикарбонных кислот можно, по-видимому, объяснить образованием внутримолекулярной водородной связи, электронооттягивающий эффект которой приводит к усилению акцепторных свойств карбонильной группы и увеличению протонизации атома водорода

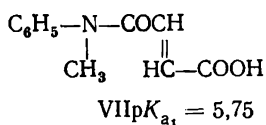
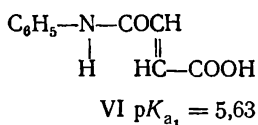
гидроксила:



Сделанный вывод подтверждается титрованием модельных соединений. Значения pK_{a1} фениламида малеиновой кислоты IV в 60 %-ном водном диоксане почти на единицу ниже, чем pK_{a1} метил(фенил)амида V, структура которого исключает образование ВВС:



Для аналогичных производных фумаровой кислоты VI, VII величины pK_{a1} незначительно отличаются друг от друга:



Для решения поставленной задачи значительный интерес представляли спектральные характеристики синтезированных веществ.

В ИК-спектре N-2-фенилмалеинамида IV имеются полосы при 3220 и 3070 $см^{-1}$, отнесенные к валентным колебаниям NH-групп, связанных внутримолекулярными водородными связями. Примечательно, что у натриевой соли этой кислоты также наблюдаются две полосы при 3205 и 2910 $см^{-1}$. Очень сильная полоса 3070 $см^{-1}$ несимметрична, ее крыло простирается до 2400 $см^{-1}$, что, очевидно, обусловлено поглощением OH карбоксильной группы. Валентные колебания C=O карбоксильной группы смещены к 1700 $см^{-1}$, что свидетельствует об участии указанной группы в образовании внутримолекулярной водородной связи.

ИК-спектр N-фенилфумарамида VI характеризуется четкой полосой при 3315 $см^{-1}$, которую можно отнести к валентным колебаниям NH-группы [5]. Широкие и несимметричные полосы с максимумами при 3060, 2900 $см^{-1}$, а также более слабыми при 2710 и 2560 $см^{-1}$ принадлежат валентным колебаниям OH карбоксильной группы. Валентные колебания C=O карбоксильной группы наблюдаются при 1722 $см^{-1}$.

Для N,N-фенилметилфумарамида VII валентные колебания OH карбоксильной группы проявляются в виде широкой полосы с максимумом 2940 $см^{-1}$, а карбонильной группы — при 1728 $см^{-1}$. В спектре N,N-фенилметилмалеинамида эти полосы наблюдаются при 2850 и 1720 $см^{-1}$, что говорит об отсутствии внутримолекулярной водородной связи у *цис*-изомера.

В ИК-спектре N-2-тиазолилфумарамида II наблюдаются две полосы при 3150 и 2950 $см^{-1}$, принадлежащих соответственно валентным колебаниям NH-групп и OH карбоксильной группы. Имеется также

четкая полоса поглощения при 1725 см^{-1} , которую можно отнести к валентным колебаниям $\text{C}=\text{O}$ карбоксильной группы.

В спектре N-2-тиазолилмалеинамида I указанные полосы смещаются до $3100, 2925, 2700\text{ см}^{-1}$, а полоса $\text{C}=\text{O}$ — до 1700 см^{-1} . Такое смещение можно объяснить образованием внутримолекулярной водородной связи между NH- и $\text{C}=\text{O}$ -группами *цис*-соединения I и полностью согласуется с приведенным анализом ИК-спектров модельных соединений.

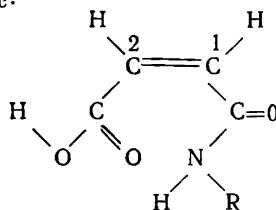
Химические сдвиги и константы спин-спинового взаимодействия арил- и гетериламидов этилендикарбоновых кислот в растворах ДМФА—D₇

| Соединение | Протоны тиазольного цикла | | | | Протоны этиленовой связи | | | | Протоны амидной группы | Протоны N-метильной группы | Протоны этиленовых групп | Протоны бензольного цикла |
|--------------------------------|---------------------------|----------|-------------------|----------|--------------------------|----------|-------------------|----------|------------------------|----------------------------|--------------------------|---------------------------|
| | C ₄ -H | | C ₅ -H | | C ₁ -H | | C ₂ -H | | | | | |
| | σ , м. д. | I , Гц | σ , м. д. | I , Гц | σ , м. д. | I , Гц | σ , м. д. | I , Гц | | | | |
| N-Фенилмалеин-амид (IV) | — | — | — | — | 6,72 | 12 | 6,42 | 12 | 10,87 | — | — | 7,80 |
| N-2-Тиазолилмалеинамид (I) | 7,60 | 3,5 | 7,36 | 3,5 | 6,76 | 12 | 6,62 | 12 | 11,84 | — | — | 7,30 |
| N-2-Тиазолилфумарамид (II) | 7,64 | 3,5 | 7,42 | 3,5 | 7,47 | 15,5 | 6,97 | 15,5 | — | — | — | — |
| N, N-Фенилметилмалеинамид (V) | — | — | — | — | 6,54 | 12 | 5,97 | 12 | — | 3,37 | — | 7,47 |
| N, N-Фенилметилфумарамид (VII) | — | — | — | — | 6,85 | 16 | 6,70 | 16 | — | 3,40 | — | 7,50 |
| N-2-Тиазолилсукцинамид (III) | 7,54 | 3,5 | 7,29 | 3,5 | — | — | — | — | 11,4 | — | 2,4 | — |

Интересно, что в спектре N-тиазолилмалеинамида кроме указанных полос наблюдаются две полосы при 2400 и $\sim 1950\text{ см}^{-1}$. По-видимому, OH-группы *цис*-соединения в кристаллическом состоянии образуют межмолекулярные водородные связи с атомом азота тиазольного цикла в положении 3 типа $\text{OH}\cdots\text{N}$ [6]. Подобные же полосы наблюдаются у N-фенилмалеинамида (2250 и 1880 см^{-1}) и N, N-фенилметилмалеинамида (2500 и 1880 см^{-1}). В последнем случае, очевидно, образуются межмолекулярные водородные связи между $\text{C}=\text{O}$ амидной группы и OH-группой типа $\text{OH}\cdots\text{O}=\text{C}$.

Химические сдвиги протонов и константы спин-спинового взаимодействия в спектрах протонного магнитного резонанса изученных соединений приведены в таблице. Протоны этиленовой связи дают дублеты, причем константа спин-спинового взаимодействия у производных малеиновой кислоты составляет 12 Гц , у производных фумаровой кислоты — 16 Гц , что подтверждает *цис*- и *транс*-строение этиленовой связи соответствующих соединений. Химические сдвиги протонов при двойной связи были рассчитаны по уравнению [7] с учетом для трех заместителей в разных положениях соответствующих инкрементов: $\sigma_{\text{C}=\text{C}}=$

$$= 5,25 + Z_{\text{gem}} + Z_{\text{цис}} + Z_{\text{транс}}$$



$$C_1H: Z_{\text{гем}} \left(\begin{array}{c} N^- \\ | \\ -C \\ // \\ O \end{array} \right) = 1,37$$

$$Z_{\text{транс}} (-COOH) = 0,32$$

$$Z_{\text{цис}} (-H) = 0$$

Всего 1,69

$$\sigma = 5,25 + 1,69 = 6,94$$

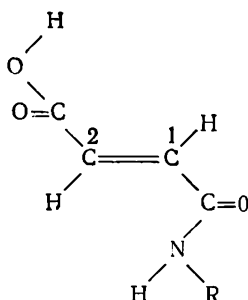
$$C_2H: Z_{\text{гем}} (-COOH) = 0,80$$

$$Z_{\text{транс}} \left(\begin{array}{c} N^- \\ | \\ -C \\ // \\ O \end{array} \right) = 0,46$$

$$Z_{\text{цис}} (-H) = 0$$

Всего 1,26

$$\sigma = 5,25 + 1,26 = 6,51$$



$$C_1H: Z_{\text{гем}} \left(\begin{array}{c} N^- \\ | \\ -C \\ // \\ O \end{array} \right) = 1,37$$

$$Z_{\text{транс}} (-H) = 0$$

$$Z_{\text{цис}} (-COOH) = 0,98$$

Всего 2,35

$$\sigma = 5,25 + 2,35 = 7,60$$

Производные фумаровой кислоты

$$C_2H: Z_{\text{гем}} (-COOH) = 0,80$$

$$Z_{\text{транс}} (-H) = 0$$

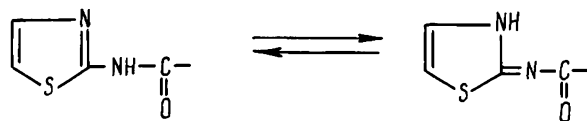
$$Z_{\text{цис}} \left(\begin{array}{c} N^- \\ | \\ -C \\ // \\ O \end{array} \right) = 0,95$$

Всего 1,75

Как видно из таблицы, протон при C_1 у производных малеиновой и фумаровой кислот дает сигнал в более слабом поле по сравнению с протоном при C_2 . Следует отметить, что протоны при C_1 и C_2 у производных фумаровой кислоты сдвинуты в область слабого поля по сравнению с аналогичными протонами у производных малеиновой кислоты, что свидетельствует об уменьшении электронной плотности на указанных атомах углерода вследствие большей степени сопряжения.

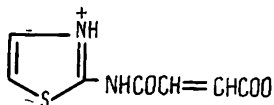
Протоны тиазольного цикла дают два дублета с $I=3,5$ Гц, причем сигнал от 4-Н проявляется в более слабом поле, чем сигнал от 5-Н [8]. Протоны N-тиазолилфумарамида незначительно смещены в область слабого поля по сравнению с протонами N-тиазолилмалеинамида. Сигналы протонов N-метильных групп наблюдаются при 3,40 м. д., метиленовых групп янтарной кислоты при 2,40, ароматические протоны дают сложный мультиплет при 7,50 м. д.

Анализируя ЯМР-спектры, можно отметить, что наличие сигнала протона амидной группы характерно только для *цис*-изомеров, в то время как у *транс*-изомеров этот сигнал, как и сигнал протона карбоксильной группы, отсутствует, что можно объяснить быстрым протонным обменом у *транс*-формы и его затруднением у *цис*-изомеров. У последних сигнал NH-группы исчезает только в присутствии D_2O . В данном случае эту особенность можно объяснить способностью тиазолиламидного остатка к таутомерным перегруппировкам, существование которых доказано [9]:



Естественно, что это явление будет усиливаться отсутствием ВВС для *транс*-изомеров и затрудняться у *цис*-изомеров. Дополнительным подтверждением данного предположения являются спектры N-2-тиазолиламида янтарной кислоты III, способного образовывать хелатные структуры и имеющего сигнал NH-группы.

Исследуемые соединения характеризуются низкой основностью. Величины констант основной ионизации pK_{a_2} для *цис*- и *транс*-изомера тиазолиламидов этилендикарбоновых кислот соответственно составляют 3,21—3,67 единицы pK_a , что согласуется с результатами проведенных ранее квантовохимических расчетов [10] и исключает для них образование цвиттер-ионной формы:



Таким образом, на основании установленных констант кислотной и основной ионизации, ИК-, ЯМР-спектров показано наличие внутримолекулярной водородной связи для *цис*-изомеров, возможность таутомерной перегруппировки для *транс*-изомера и отсутствие цвиттер-ионной формы для обеих форм тиазолиламидов этилендикарбоновых кислот.

Определение сахароснижающей, противовоспалительной, диуретической активности и токсичности описанных веществ по методикам [11] показало, что характер биологического действия и его величина существенно зависят от структуры химических соединений, которая определяет их кислотность, растворимость, наличие ВВС, и других физико-химических свойств.

Синтез N-2-тиазолиламида малеиновой, фумаровой кислот, а также модельных соединений проводили по методике [2]. Константы кислотной и основной ионизации определяли аналогично [3]. Ввиду низкой растворимости исследуемых веществ в воде значения pK_a определены в 60 %-ном водном диоксане, а pK_{a_2} — в 50 %-ном водном этаноле. Предварительно было установлено, что в названных растворителях используемый стеклянный электрод обладал удовлетворительной водородной функцией.

ИК-спектры снимали на полуавтоматическом спектрофотометре IR-27 G (фирма Шимадзу, Япония) в области 4000—400 см^{-1} в таблетках KBr и NaCl (монокристаллы). Предварительно вещества высушивали в вакуумпистолете при температуре 110°. Таблетки готовили путем совместного растирания 200 мг KBr и 2 мг исследуемого вещества с последующим прессованием в вакуумной пресс-форме. При сканировании спектров для компенсации фонового поглощения использовали таблетку с чистым KBr или NaCl (200 мг). Спектры протонного магнитного резонанса получены на спектрометре BS-497 в растворах ДМФА — D₇. В качестве внешнего стандарта использован тетраметилсилан.

1. *Исследование* полярнографического поведения биологически активных производных 5-метил-2-(1,3,4-тиадиазолил)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. *Синтез і взаємні перетворення гетериламідів етилендикарбонових кислот та їх ефірів* / В. П. Черних, В. І. Кабачний, О. М. Сопельник, Л. М. Вороніна. — Фармац. журн., 1982, № 5, с. 64—65.
3. *Кислотно-основные свойства гетерилсукцинаминовых кислот* / В. П. Черных, В. И. Макурина, В. И. Кабачный, П. А. Безуглый. — Журн. физ. химии, 1981, 55, № 7, с. 1893—1894.
4. *Гороновский И. Т., Назаренко Ю. П., Некряч Е. Ф.* Краткий справочник по химии. — Киев: Наук. думка, 1974, с. 344—345.
5. *Чиргадзе Ю. Н.* Инфракрасные спектры и структура полипептидов и белков. — М.: Наука, 1965. — 136 с.
6. *Цундель Г.* Гидратация и межмолекулярное взаимодействие. — М.: Мир, 1972. — 230 с.

7. *Estimation of the chemical shifts of olefinic protons using additive increments*—2. The compilations of additive increments for 43 functional groups / U. E. Matter, C. Pascual, E. Pretch et al.—Tetrahedron, 1969, 25, N 3, p. 691—697.
8. *Preparation and physical properties of sulfur compounds related to petroleum. V cis- and trans-1 thiahydrindan and 3-thiabicyclo octane, and cis-2-thiabicyclo octane* / S. F. Birch, R. A. Decen, N. I. Hunter, E. V. Whithead.— J. Org. Chem., 1955, 20, N 7, p. 1178—1190.
9. *О таутомерной форме некоторых производных гетероциклических соединений. 4. Спектры и строение бензолсульфонамидов и сульфаниламидов ряда тиазола и тиадиазола* / Ю. Н. Шейнкер, И. Я. Постовский, П. М. Воронина, В. В. Кушкин.— Журн. физ. химии, 1957, 31, № 8, с. 1745—1755.
10. *Кислотно-основные свойства гетерилоксаминовых кислот и их гидроксидов* / В. И. Макурина, П. А. Безуглый, В. П. Черных, Л. А. Слега.— Рига, 1981.— 8 с.— Рукопись деп. в ВИНТИ 07.04.81, № 1550-81 Деп.
11. *Гаццур В. В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ.*— М.: Медицина, 1974.— 144 с.

ВНИИ химии и технологии лекарственных средств, Харьков
Харьковский фармацевтический институт

Поступила 29.03.83

УДК 532.77+541.8

ОСНОВНОСТЬ АПРОТОННЫХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ КАК КОЛИЧЕСТВЕННАЯ МЕРА ИХ СОЛЬВАТАЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ ПО ОТНОШЕНИЮ К КИСЛОТАМ

М. Н. Царевская, З. И. Акимова, А. А. Андреева, В. И. Друпова,
Л. И. Деревянко, Н. А. Царевский

Сольватация карбоновых кислот апротонными растворителями с низкими диэлектрическими проницаемостями ϵ весьма сложна, поскольку кислоты проявляют одновременно протонодонорные и электронодонорные свойства. Они могут с растворителями образовывать как Н-связи, так и комплексы ЭДА. Если учесть, что карбоновые кислоты в апротонных растворителях представлены различными ассоциатами, которые сольватируются по-разному, то картина сольватации еще более осложняется.

О сольватации кислот мы судили по величинам констант димеризации и полимеризации [1, 2], рассчитанным по принятой модели из факторов ассоциации кислот [3], по смещению карбонильных частот мономеров и димеров, по величинам ΔH взаимодействия кислот с апротонными растворителями [4, 5], ΔH димеров кислот, энергия которых меняется под влиянием сольватации [4, 5], по электропроводности кислот в изодиэлектрических растворителях [6]. Анализ сольватационной способности апротонных растворителей проведен на тех же растворителях, которые использовались для характеристики аминов. Основность B (нуклеофильность) растворителей, выбранных для сравнения, варьируется в пределах от 0 до 422.

π -Сольватирующие растворители (*n*-хлортолуол, бензол, *n*-ксилон) в образовании связей в сольватах кислот используют π -электроны бензольных колец, что подтверждается всеми экспериментальными данными. С ростом основности π -сольватирующих растворителей от *n*-хлортолуола к *n*-ксилону для уксусной и монохлоруксусной кислот наблюдается увеличение ΔH взаимодействия мономеров кислот с растворителями (табл. 1), возрастание ΔH связи в димерах кислот (табл. 2), увеличение K_2 (табл. 3), уменьшение электропроводности кислот в изодиэлектрических растворителях, смещение ν_{CO} димеров в высокочастотную область (табл. 4).

Отсутствие корреляции между основностью растворителей и числом мономеров кислот, константами димеризации связано с двойственным влиянием сольватации на расщепление ассоциатов кислот на мономеры. Растворитель малой основности (*n*-хлортолуол), являясь акцептором электронов, при сольватации циклического димера кислоты по $C=O$