



УДК 543.42:547.413

Я. В. Веремейчик, Д. Н. Шуртик  
Г. С. Куприянова, В. В. Племенков

## СТРУКТУРНАЯ ИДЕНТИФИКАЦИЯ СУЛЬФОНАМИДОВ МЕТОДАМИ ИК И ЯМР СПЕКТРОСКОПИИ

*Комплексным использованием методов ИК спектроскопии и спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  установлены структуры сульфонамидных препаратов нового типа. Данная методология предложена в качестве общего подхода к структурной идентификации веществ фармацевтического профиля.*

*Structures of new type of sulfonamide preparations were determined complex using methods of IR spectroscopy and  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy. This methodology proposed as a general approach for structural identification of the pharmaceutical substances.*

52

**Ключевые слова:** ИК спектроскопия, спектроскопия ЯМР, сульфинамиды, сульфонамиды.

**Key words:** IR spectroscopy, NMR spectroscopy, sulfonamides.

Сульфонамиды — хорошо известный класс фармацевтических препаратов [1; 2], в настоящее время переживающий свое второе рождение в связи с развитием новых синтетических протоколов и методик фармакологических исследований. Постоянно публикуются работы, в которых описываются синтезы и приводятся данные медико-биологических испытаний новых соединений с сульфамидным фрагментом — как правило, это вещества сложной молекулярной структуры, полученные многостадийными превращениями (см., например, [3]) и требующие структурного доказательства, которое осуществляется с помощью комплексного использования физических методов, в первую очередь спектроскопических.

Нами был разработан новый синтетический подход к сульфамидным субстанциям новой структуры [4; 5] — реакции тиониланилинов с норборненом, протекающие по схеме Дильса — Альдера (рис. 1), с образованием тиазин-сульфинамидов (а) и с последующим окислением их до соответствующих сульфонамидов (б), структура которых определялась на основе данных ИК спектроскопии и спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ .

Анализ данных ИК спектроскопии всех полученных соединений позволил достаточно однозначно определить наличие N–H, S = O и SO<sub>2</sub> функциональных групп в их структурах, поскольку все они описываются характеристическими частотами валентных колебаний сильной интенсивности: 3140–3270 см<sup>-1</sup> для N–H связи, 1050–1060 см<sup>-1</sup> для сульфоксидной S=O связи, 1130–1140 и 1300–1330 см<sup>-1</sup> для SO<sub>2</sub> группы [6]. Присутствие в ИК спектрах всех изученных соединений полос поглощения в области 2850–3050 см<sup>-1</sup>, характерных для C–H связей тригонального и тетрагонального углеродов, имеет подтверждающий наличие соответствующих углеводородных фрагментов в синтезирован-



ных соединениях (рис. 1–3). Следует отметить удобность применения ИК спектральных измерений для контроля реакций окисления сульфинамидов (рис. 1, а) до соответствующих сульфонамидов (рис. 1, б) по исчезновению в спектрах полос поглощения характеристических колебаний сульфоксидной группы и появления полос поглощения, характерных для сульфонной функции.

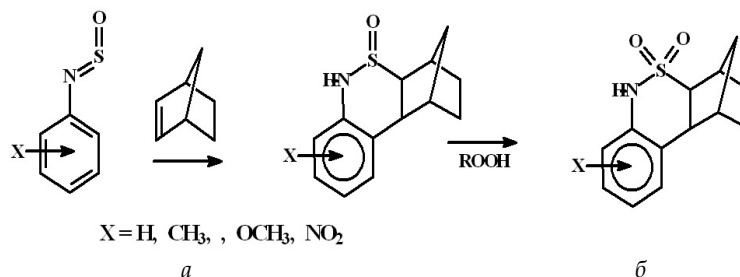
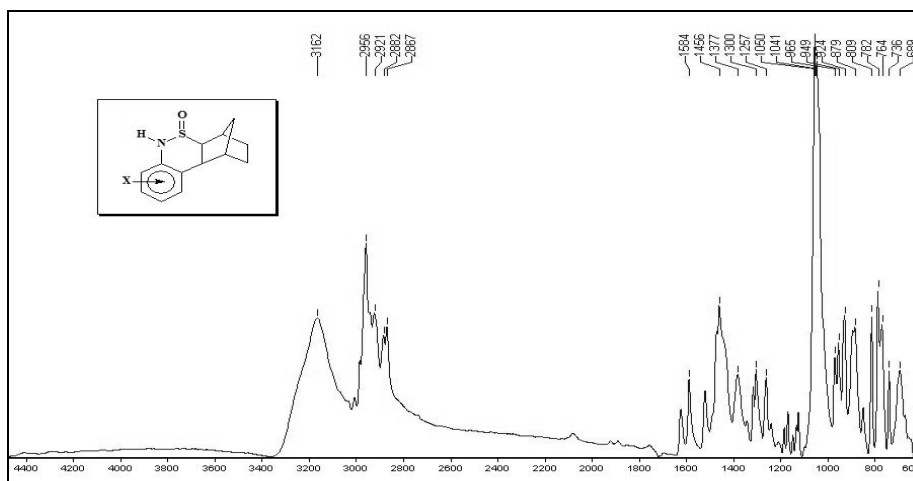


Рис. 1. Схема образования сульфинамидов (а) и сульфонамидов (б)



По характеру углеродного скелета соединения ряда а и б (рис. 1) представлены двумя фрагментами – бензольным и насыщенным бициклическим, сигналы ПМР которых проявляются в неперекрывающихся областях спектров (рис. 4). Протоны бензольного цикла резонируют в слабых полях ( $\delta = 7 \pm 0,5$  м.д.), протоны тетрагонального углерода резонируют в значительно более сильных полях ( $\delta = 1–3,5$  м.д.) [7]. В указанных выше соединениях структура бициклического фрагмента описывается сигналами протонов: при углеродах C<sup>5</sup> и C<sup>6</sup> АВ системой в области  $\delta = 3–3,6$  м.д. (2H,  $^3J = 8,4–8,8$  Гц); при углеродах C<sup>7</sup> и C<sup>8</sup> синглетами в области  $\delta = 2,2–2,5$  м.д. (2H); при углеродах C<sup>9</sup> и C<sup>10</sup> мультиплетом в области  $\delta = 1,4–1,7$  м.д. (4H); при атоме углерода C<sup>11</sup> АВ системой в области  $\delta = 0,95–1,6$  м.д. (2H,  $^2J = 9,9$  Гц).

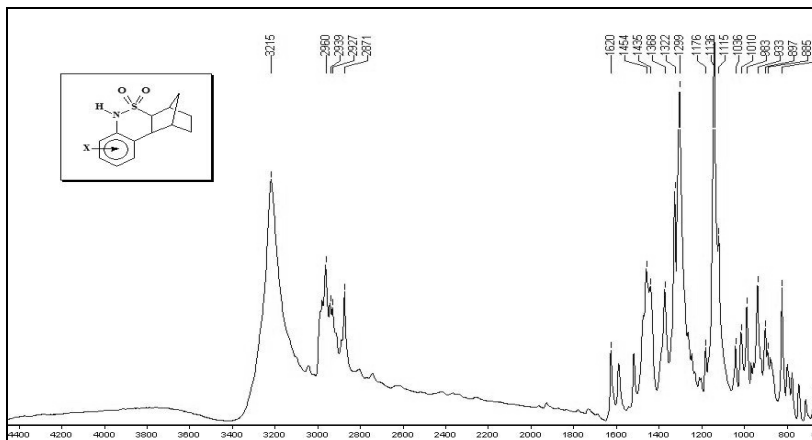


Рис. 3. ИК спектр толуидин-сульфонамида

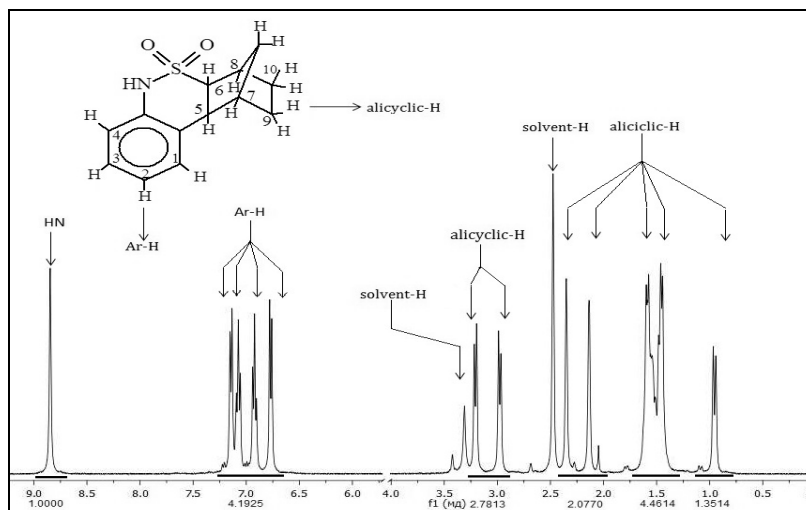


Рис. 4. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H

В принципе, сохранение структуры [2.2.1] – бициклического фрагмента (рис. 1, а, б) при образовании сульфинамидов и сульфонамидов из тиониланилинов и норборнена согласуется с механизмом реакции Дильса – Альдера, тогда как строение ароматического фрагмента требует своего подтверждения, а в случае метазамещенных – и уточнения, ввиду возможной структурной изомерии продуктов.

Химическая неидентичность всех атомов водорода бензольного фрагмента приводит к тому, что их сигналы в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H достаточно хорошо разрешены как по химическим сдвигам, так и по спин-спиновому взаимодействию. Если в незамещенном бензотиазининовом производном (рис. 1, а) сигналы четырех протонов ароматического цикла представлены двумя дублетами и двумя триплетами с характерными для этой системы значениями КССВ ( $^3J = 7,2-8,8$  Гц), то при введение любого заместителя в бензольное кольцо картина будет меняться



в зависимости от его структурного положения. Во всех случаях это будет уже трехпротонная система, которая имеет вид, характерный для каждого случая замещения, независимо от химической природы заместителя и валентного состояния атома серы (сульфонное или сульфиновое): при 1-Х система сигналов протонов  $H^2H^3H^4$  представлена двумя дублетами и одним триплетом (без учета дальних КССВ,  $^4J_{HH}$  и т.д.), при 2-Х система протонов  $H^1H^3H^4$  — одним синглетом и двумя дублетами, при 3-Х система протонов  $H^1H^2H^4$  — также одним синглетом и двумя дублетами, при 4-Х система протонов  $H^1H^2H^3$  — одним триплетом и двумя дублетами (рис. 5).

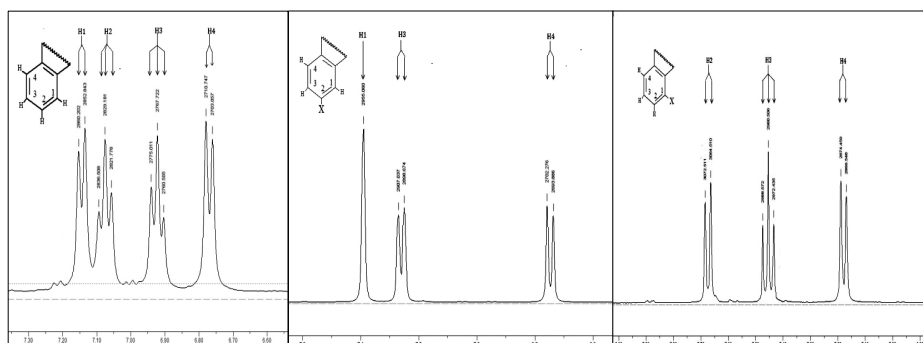


Рис. 5. Фрагменты спектров ЯМР  $^1H$  в области резонанса бензольных протонов

Идентичность характера расщепления в случае 1-Х и 4-Х, как и в случае 2-Х и 3-Х, не мешает их структурной идентификации, поскольку синтезируются эти соединения из разных структурных изомеров исходных тиониланилинов. В свою очередь, в тех случаях когда в одной реакции возможно образование двух структурных изомеров, анализ спектра ЯМР  $^1H$  в области резонанса ароматических протонов позволяет провести однозначный выбор. Так, в реакции метазамещенных тиониланилинов принципиально происходит образование двух изомеров — 1-Х и 3-Х, не совпадающих по структуре с трехпротонной системой бензольного цикла,  $H^2H^3H^4$  и  $H^1H^2H^4$  соответственно.

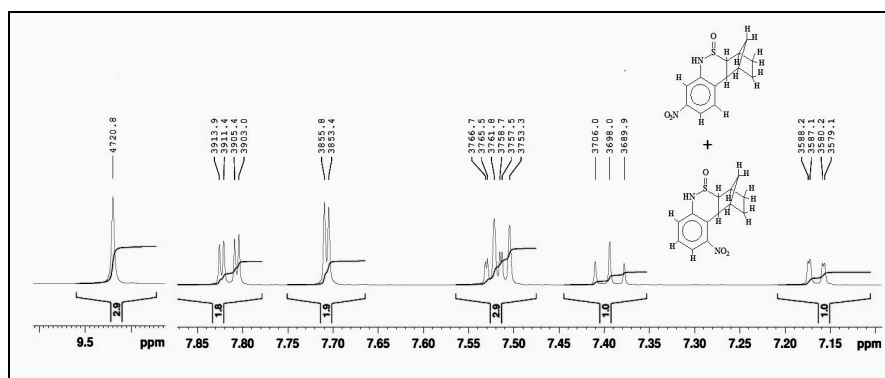


Рис. 6. Спектр ЯМР  $^1H$



Следует отметить, что дальние КССВ  $^4J_{\text{NH}}$  могут быть также использованы для отнесения сигналов атомов водорода, в тех случаях, когда они проявляются, как это было сделано выше (рис. 6) при анализе спектра ЯМР  $^1\text{H}$  изомерной смеси 1- $\text{NO}_2$  (А) и 3- $\text{NO}_2$  (А).

**Данные ИК и ЯМР спектров соединений  
рядов сульфинамидов и сульфонамидов**

Заместитель	ИК, $\gamma \text{ см}^{-1}$			ЯМР $^1\text{H}$ , $\delta \text{ м.д. } (^{\circ}\text{I Гц})$				
	$\gamma_{\text{NH}}$	$\gamma_{\text{S=O}}$	$\gamma_{\text{SO}_2}$	H <sup>1</sup>	H <sup>2</sup>	H <sup>3</sup>	H <sup>4</sup>	N-H
<i>Х в ряду сульфинамидов</i>								
H	3165	1054	—	6,5 (д, 7,9)	6,65 (т, 7,3)	6,79 (т, 7,2)	6,91 (д, 7,2)	8,70 (с.)
2- $\text{CH}_3$	3147	1056	—	6,95 (с.)	—	6,67 (д, 7,3)	6,90 (д, 7,3)	8,85 (с.)
2- $\text{OCH}_3$	3179	1058	—	6,52 (с.)	—	6,57 (д, 8,4)	6,67 (д, 8,8)	8,65 (с.)
2- $\text{NO}_2$	3166	1050	—	7,02 (с.)	—	6,80 (д, 8,7)	7,98 (д, 8,7)	8,10 (с.)
1- $\text{CH}_3$	3162	1050	—	—	6,76 (д, 7,5)	7,10 (т, 7,8)	6,93 (д, 7,8)	8,85 (с.)
1- $\text{NO}_2$	3137	1049	—	—	7,17 (д, 7,9)	7,39 (т, 8,0)	7,53 (д, 8,)	9,50 (с.)
3- $\text{CH}_3$	3161	1051	—	7,14 (д, 7,6)	6,86 (д, 7,6)	—	6,68 (с.)	8,87 (с.)
3- $\text{NO}_2$	3137	1049	—	7,82 (д, 8,4)	7,51 (д, 8,5)	—	7,71 (с.)	9,50 (с.)
4- $\text{CH}_3$	3242	1062	—	6,99 (д, 8,2)	6,83 (т, 7,5)	6,96 (д, 9,3)	—	8,25 (с.)
<i>Х в ряду сульфонамидов</i>								
3- $\text{CH}_3$	3215	—	1299 1136	6,83 (д, 8,6)	7,12 (д, 8,8)	—	6,59 (с.)	9,75 (с.)
2- $\text{OCH}_3$	3234	—	1300 1131	6,71 (с.)	—	6,82 (д, 7,10)	6,72 (д, 7,1)	9,45 (с.)
2- $\text{NO}_2$	3265	—	1326 1132	7,05 (с.)	—	6,94 (д, 8,0)	6,65 (д, 8,1)	9,15 (с.)
1- $\text{NO}_2$	3194	—	1324 1132	—	7,70 (д, 8,2)	7,36 (т, 8,0)	7,24 (д, 7,9)	10,65 (с.)

56

**Экспериментальная часть.** Сульфинамиды (рис. 1, а) были синтезированы смешением соответствующих тиониланилинов с норборненом в соотношении 1 : 1,5 при комнатной температуре в атмосфере аргона. Смеси выдерживались в запаянной ампуле в течение нескольких суток (при нагревании до 100° С — в течение нескольких часов). Выделенные кристаллы перекристаллизовывали из этанола.

Сульфонамиды (рис. 1, б) были получены действием трехкратного количества 30 % перекиси водорода на сульфинамиды (рис. 1, а) в растворе ледяной уксусной кислоты при комнатной температуре в течение нескольких суток. После концентрирования рабочих растворов выделялись кристаллы, которые очищали перекристаллизацией из этанола. ИК спектры кристаллических образцов в таблетках KBr записаны на ИК-Фурье спектрометре Bruker Vertex 70.

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  2–3%-ных растворов веществ в  $d_6$ -ДМСО были записаны на спектрометре «Varian 400» (рабочая частота — 400 МГц).

**Заключение.** Комплексное применение методов ИК спектроскопии и спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  позволило однозначно идентифицировать структуры сульфамидных соединений нового типа. Данные результа-



ты показывают перспективность использования такого подхода для структурного анализа сложных органических молекул фармацевтического профиля, как уже известных, так и новых.

#### Список литературы

1. *Машиковский М.Д.* Лекарственные средства. 16-е изд. М., 2010.
2. *Яхонтов Л.Н., Глушков Р.Г.* Синтетические лекарственные средства. М., 1983.
3. *Foss M.H., Hurley K.A., Sorto N.A. et al.* Weibel N-Benzyl-3-sulfonamidopyrrolidines are a new class of bacterial DNA gyrase inhibitors // *ACS Medicinal Chemistry Letters*. 2011. Vol. 2, № 4. P. 289–292.
4. *Племенков В.В., Плужнов В.В., Катаев Е.Г.* Ароматические тиониламины в реакции диенового синтеза // *Журн. органической химии*. 1967. Т. 3, № 2. С. 336–341.
5. *Plemenkov V.V., Veremeychik Ya.V., Shurpik D.N. et al.* Thionilanilines as Diene Structures in Diels-Alder Reactions // *International Congress on Organic Chemistry*. Kazan, 2011. P. 175.
6. *Наканиси К.* Инфракрасные спектры и строение органических соединений. М., 1965.
7. *Преч Э., Бюльманн Ф., Аффольтер К.* Определение строения органических соединений. М., 2006.

#### Об авторах

Яна Валерьевна Веремейчик – науч. сотр., Балтийский федеральный университет им. И. Канга, Калининград.

E-mail: verem\_yana@mail.ru

Дмитрий Николаевич Шурпик – студент, Балтийский федеральный университет им. И. Канга, Калининград.

E-mail: galkupr@yandex.ru

Галина Сергеевна Куприянова – д-р физ.-мат. наук, проф., Балтийский федеральный университет им. И. Канга, Калининград.

E-mail: galkupr@yandex.ru

Виталий Владимирович Племенков – д-р хим. наук, проф., Балтийский федеральный университет им. И. Канга, Калининград.

E-mail: plem-kant@yandex.ru

#### About authors

Yana Veremeychik – research fellow, I. Kant Baltic Federal University, Kaliningrad.

E-mail: verem\_yana@mail.ru

Dmitry Shurpik – student, I. Kant Baltic Federal University, Kaliningrad.

E-mail: galkupr@yandex.ru

Dr Galina Kupriyanova – prof., I. Kant Baltic Federal University, Kaliningrad.

E-mail: galkupr@yandex.ru

Dr Vitaly Plemenkov – prof., I. Kant Baltic Federal University, Kaliningrad.

E-mail: plem-kant@yandex.ru