

СТРУКТУРА ОРГАНИЧЕСКИХ
СОЕДИНЕНИЙ

УДК 548.54

КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ И МОЛЕКУЛЯРНАЯ СТРУКТУРА
3-АМИНО-4-ГИДРОКСИБЕНЗОСУЛЬФАМИДА И ЕГО ХЛОРИДАТА.
КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ИХ ТАУТОМЕРИИ

© 2013 г. О. В. Ковальчукова, С. Б. Страшнова, Е. П. Ромашкина, П. В. Страшнов,
Б. Е. Зайцев, В. С. Сергиенко*

Российский университет дружбы народов, Москва

E-mail: okovalchukova@mail.ru

* Институт общей и неорганической химии РАН, Москва

Поступила в редакцию 27.02.2012 г.

Выделены в кристаллическом состоянии 3-амино-4-гидроксибензосульфамид и его хлоридат. Методом рентгеноструктурного анализа установлена их кристаллическая и молекулярная структура. В рамках приближения теории функционала плотности (B3LYP/aug-cc-pVDZ) изучено равновесие между нейтральными таутомерными формами молекулы 3-амино-4-гидроксибензосульфида. Спектрофотометрически определены константы кислотно-основного равновесия 3-амино-4-гидроксибензосульфида.

DOI: 10.7868/S0023476113020124

ВВЕДЕНИЕ

Сульфаниламиды известны как эффективные химиотерапевтические агенты для предотвращения и лечения бактериальных инфекций человека [1]. Их действие основано на структурном сходстве с *n*-аминобензойной кислотой и на том, что они являются ее антиметаболитами. Присутствующие в бактериальной среде сульфаниламиды включаются в процесс биосинтеза фолиевой кислоты, конкурируя с *n*-аминобензойной кислотой, и на определенной стадии блокируют последнюю, что ведет к гибели бактерий. Известны многочисленные исследования металлокомплексов сульфаниламидов [2–8]. Несмотря на это, вопросам их электронного строения и таутомерии посвящено небольшое число работ [9–11]. Введение в состав аминов кислотных фрагментов (сульфо-, карбоксильных или гидроксильных групп) может приводить к образованию цвиттер-ионной формы за счет перехода протона от кислотного к основному центру [12].

В настоящей работе представлены результаты рентгеноструктурного анализа (РСА) 3-амино-4-гидроксибензосульфида и его хлоридата, а также квантово-химического расчета стабильности таутомерных форм молекул. Методом электронной спектроскопии (ЭСП) определены константы кислотности и основности соединения 3-амино-4-гидроксибензосульфида.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Монокристаллы 3-амино-4-гидроксибензосульфида (I) и его хлоридата (II) выделены перекристаллизацией из нейтрального и сильно-кислого этанольных растворов соответственно.

Рентгеноструктурный анализ. Кристаллографические характеристики, данные эксперимента и уточнения структуры I ($C_6H_8N_2O_3S$) и II ($C_6H_9ClN_2O_3S$) приведены в табл. 1. Структуры I и II определены комбинацией прямых методов и синтезов Фурье. Все атомы водорода найдены из разностных фурье-синтезов. Структуры уточнены полноматричным анизотропно-изотропным (атомы водорода) МНК. Отсутствие центра инверсии в структуре I проверено программой PLATON [14]. Результаты РСА структур I и II депонированы в Кембриджском банке структурных данных, CCDC № 867459 и 867458.

Моделирование электронного и пространственного строения изолированных молекул и их таутомерных цвиттер-ионных форм выполнено в рамках приближения теории функционала плотности (B3LYP/aug-cc-pVDZ) с полной оптимизацией всех геометрических параметров. Влияние растворителя учитывали методом РСМ (*Polarizable Continuum Model*). Расчеты проводили средствами программного комплекса Firefly 7.1.G [15] на суперкомпьютере НИВЦ МГУ “Чебышев”.

Электронные спектры поглощения этанольных растворов I при различных значениях pH записывали на однолучевом спектрофотометре Cary-50 в интервале длин волн 200–750 нм. Кон-

Таблица 1. Кристаллографические характеристики, данные эксперимента и уточнения структур **I** ($C_6H_8N_2O_3S$) и **II** ($C_6H_9ClN_2O_3S$)

Соединение	I	II
Сингония, пр. гр., Z	Ромбическая, $Pna2_1, 4$	Моноклинная, $P2_1/n, 4$
$a, b, c, \text{Å}$	7.4434(4), 15.5646(9), 6.7602	7.738(2), 12.074(5), 9.797(3)
β , град	90	99.99(2)
$V, \text{Å}^3$	783.19(8)	901.4(5)
D_x , г/см ³	1.596	1.655
Излучение; λ , Å	MoK α ; 0.71073	CuK α ; 1.54184
μ , мм ⁻¹	0.379	5.774
T , К	173(2)	293(2)
Размер образца, мм	0.37 × 0.25 × 0.2	0.2 × 0.15 × 0.1
Дифрактометр	Bruker APEX2	Enraf-Nonius CAD-4
Тип сканирования	$\varphi, \omega\theta$	$\omega/2\theta$
θ_{\max} , град	29.97	64.92
Пределы h, k, l	$-5 \leq h \leq 10, -21 \leq k \leq 20, -9 \leq l \leq 6$	$-9 \leq h \leq 6, -14 \leq k \leq 0, -6 \leq l \leq 11$
Число отражений: измеренных/независимых (N_1), $R_{int}/c I > 2\sigma(I)$ (N_2)	3540/1846, 0.0119/1815	1593/1530, 0.0525/1496
Метод уточнения	МНК по F^2	МНК по F^2
Число параметров	141	154
$R1, wR2$ по N_1	0.0250/0.0674	0.0496/0.1277
$R1, wR2$ по N_2	0.0246/0.0670	0.0490/0.1268
S	1.004	1.044
$\Delta\rho_{\min}/\Delta\rho_{\max}$, э/Å ³	-0.229/0.301	-0.921/0.507
Программы	SHELXS97, SHELXL97 [13]	

станты протонирования **I** определяли спектрофотометрически по методике [16].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Структурные единицы кристалла **I** – молекулы 3-амино-4-гидросибензосульфида (рис. 1),

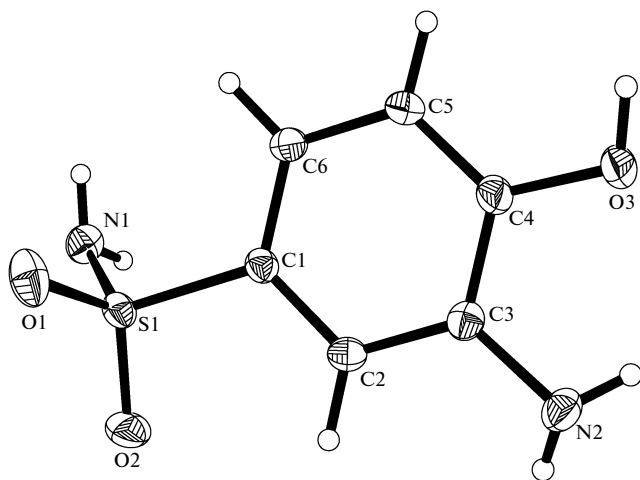


Рис. 1. Строение молекулы 3-амино-4-гидросибензосульфида.

II – катионы протонированных по анилиновому атому азота молекул **I** и хлорид-анионы (рис. 2). Длины связей и величины валентных углов в **I**, **II** типичны для подобных соединений [17]. В структуре **I** присутствуют пять потенциально активных атомов водорода (H1–5), участвующих в образовании водородных связей (**BC**) (табл. 2). В струк-

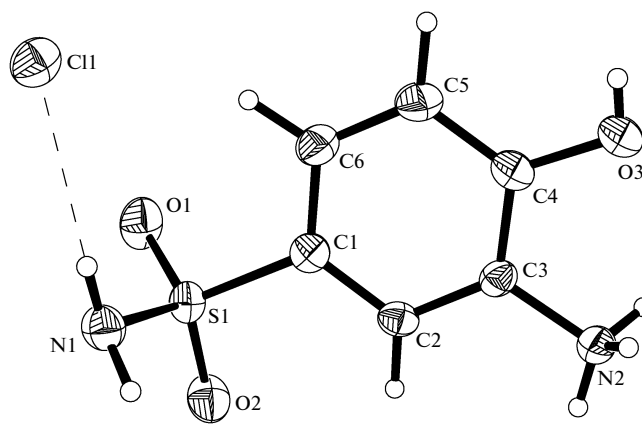


Рис. 2. Строение катиона хлоридрата 3-амино-4-гидросибензосульфида.

Таблица 2. Геометрические параметры водородных связей в структуре **I**, $C_6H_8N_2O_3S$

$D-H\cdots A$	$d(D-H)$, Å	$d(H\cdots A)$, Å	$d(D\cdots A)$, Å	Угол (DHA), град
O3–H1...O2#1	0.85(4)	1.87(4)	2.6884(17)	161(3)
N1–H2...N2#2	0.81(2)	2.14(2)	2.9461(19)	177(3)
N1–H3...O1#3	0.85(3)	2.14(3)	2.9944(18)	176(2)
N2–H4...O1#2	0.83(3)	2.30(3)	3.1232(19)	173(3)
N2–H5...N1#4	0.87(3)	2.61(3)	3.446(2)	160.4(19)
N2–H5...O3	0.87(3)	2.25(3)	2.652(2)	108.0(18)

#1: $x + 1/2, -y + 1/2, z - 1$; #2: $x - 1/2, -y + 1/2, z$; #3: $-x + 1, -y + 1, z - 1/2$; #4: $-x + 1/2, y - 1/2, z - 1/2$.

Таблица 3. Геометрические параметры водородных связей в структуре **II**, $C_6H_9ClN_2O_3S$

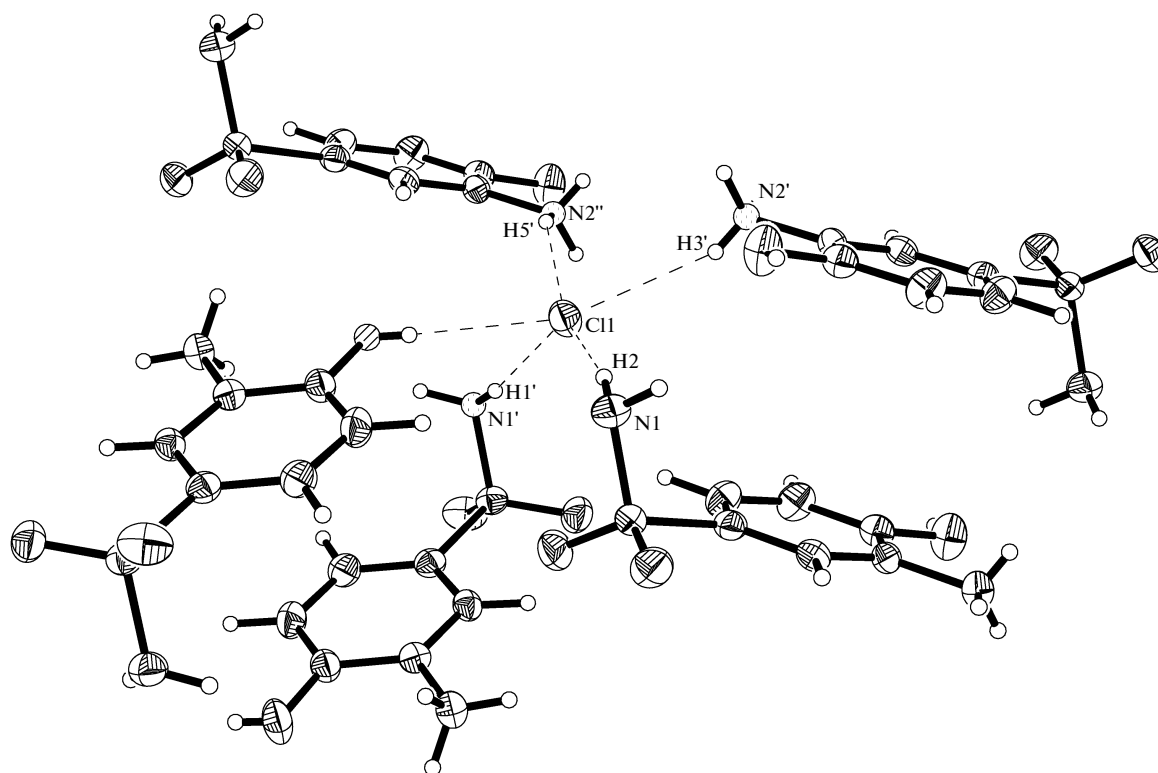
$D-H\cdots A$	$d(D-H)$, Å	$d(H\cdots A)$, Å	$d(D\cdots A)$, Å	Угол (DHA), град
N1–H1...Cl1#1	0.94(4)	2.41(4)	3.323(3)	165(3)
N1–H2...Cl1	0.89(4)	2.48(5)	3.358(3)	167(4)
N2–H3...Cl1#2	0.74(5)	2.51(5)	3.194(3)	154(4)
N2–H4...O2#3	0.90(5)	1.97(5)	2.846(3)	166(4)
N2–H5...Cl1#4	0.86(5)	2.49(4)	3.258(3)	149(3)
O3–H6...Cl1#5	0.69(4)	2.40(4)	3.035(3)	156(4)

#1: $x + 1/2, -y + 1/2, z + 1/2$; #2: $-x + 1, -y, -z + 1$; #3: $-x + 1/2, y - 1/2, -z + 3/2$; #4: $x, y, z + 1$; #5: $-x + 1/2, y - 1/2, -z + 1/2$.

туре **II** все шесть атомов водорода при атомах кислорода и азота участвуют в образовании ВС (табл. 3). В пяти из шести ВС акцептором является атом хлора. Совместное действие ВС объеди-

няет структурные единицы в кристалле **II** в трехмерный каркас (рис. 3).

Следует отметить различное кристаллохимическое поведение атомов N2 в структурах **I** и **II**.

**Рис. 3.** Фрагмент структуры хлоргидрата 3-амино-4-гидроксибензосульфида.

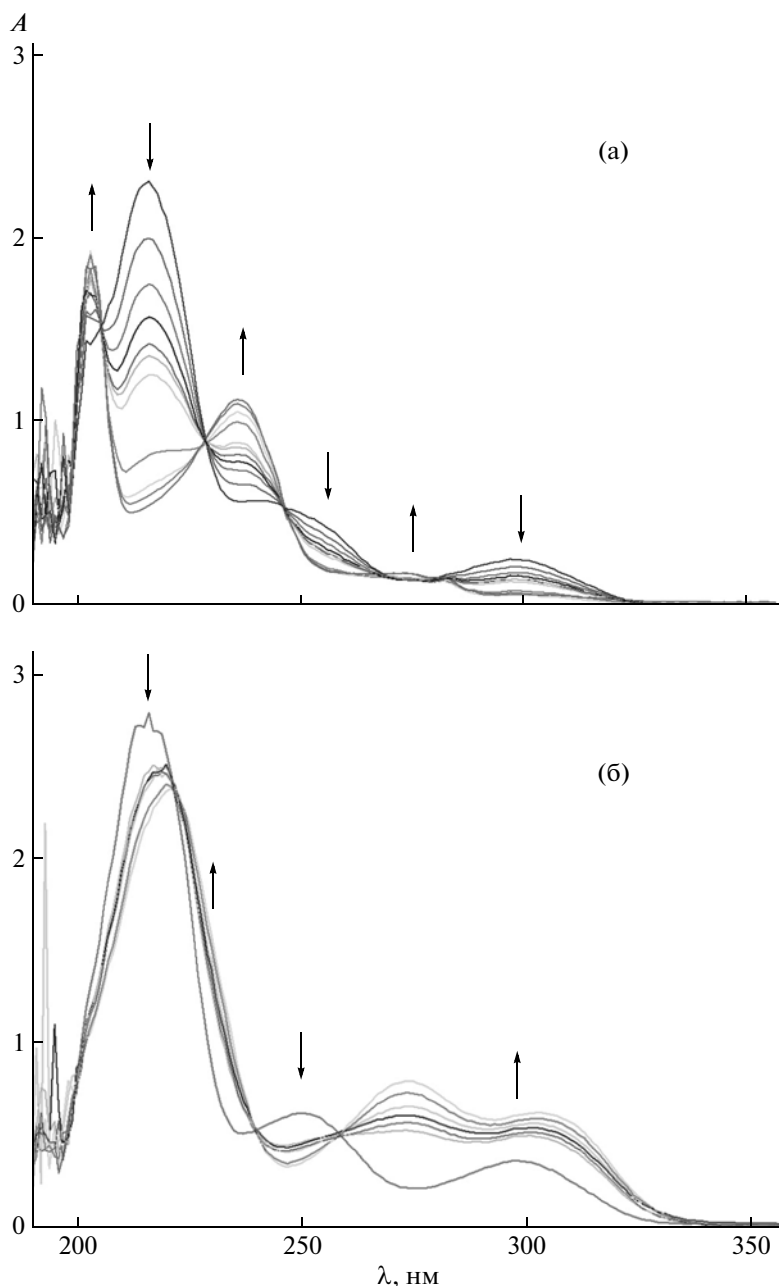


Рис. 4. Электронные спектры поглощения 3-амино-4-гидроксибензосульфида (10^{-5} моль/л, этанол) при титровании HCl (10^{-1} моль/л) (а) и NaOH (pH 7.95–10.81) (б); стрелками показано направление изменения спектра при титровании.

В обеих структурах атом N2 участвует в трех ВС. Однако если в кристалле **I** в двух ВС атом азота — донор водорода, в третьей — акцептор, то в кристалле протонированной формы **II** он только донор водорода. *орто*-Расположение гидроксо- и амино-групп позволяет образовываться внутримолекулярной ВС N—H...O, однако в структуре **I** такая ВС присутствует, а в хлоргидрате **II** ее нет — величины двугранных углов C4C3N2H (H — атом водорода, максимально приближенный к атому O3) составляют -30° и -49° для структур **I** и **II** соот-

ветственно. Такое различие является косвенным подтверждением слабости подобных ВС.

Найденное строение нейтральной и протонированной форм соединения **I** позволило провести отнесение полос в ЭСП. Этанольный раствор соединения **I** характеризуется тремя полосами поглощения: $\lambda_{\max 1} = 216$, $\lambda_{\max 2} = 250$ и $\lambda_{\max 3} = 300$ нм. Известно, что взаимодействие неподеленной пары электронов с протоном в процессе протонирования должно приводить к уменьшению интенсивности полосы соответствующего элек-

Таблица 4. Геометрическая оптимизация и относительная стабильность нейтральных таутомерных форм молекулы **I**

Форма таутомера	Вид молекулы	Полная энергия, а.е.	Относит. энергия, ккал/моль
<i>A</i>		-966.852	7.68
<i>B</i>		-966.865	0
<i>C</i>		-966.849	9.81

тронного перехода. Согласно результатам РСА, протонирование молекулы **I** осуществляется по атому азота аминогруппы. В ЭСП **I** с уменьшением рН наблюдается значительное падение интенсивности и батохромный сдвиг полосы $\lambda_{\max 1} = 216$ нм в область 235 нм (рис. 4а). Исходя из этого, можно утверждать, что электронный переход, определяемый анилиновой аминогруппой, лежит в этой области. Наличие в спектре изобестических точек свидетельствует о равновесном процессе протонирования.

Титрование **I** щелочами приводит к батохромному сдвигу полос поглощения $\lambda_{\max 2}$ и $\lambda_{\max 3}$ в области 273 и 305 нм соответственно с одновременным увеличением их интенсивности и вторичному появлению изобестических точек (рис. 4б).

По результатам спектрофотометрического титрования рассчитаны константы кислотности и основности **I**: $pK_b = 2.06 \pm 0.28$, $pK_a = 9.22 \pm 0.51$.

Для молекулы **I** теоретически возможно существование трех таутомерных нейтральных форм: основной (*A*) и двух цвиттер-ионных, образованных переносом гидроксильного атома водорода к соседней аминогруппе (*B*) или к аминогруппе сульфаниламида (*C*) (табл. 4). Квантово-химическое моделирование в газовой фазе показало возможность существования только двух форм (*A* и

C), поскольку цвиттер-ионная форма *B* не имеет соответствующего минимума на поверхности потенциальной энергии (ППЭ) и спонтанно превращается в *A*. Учет водного окружения молекул методом РСМ [18] выявляет минимумы на ППЭ, соответствующие трем возможным нейтральным таутомерным формам **I**. Согласно вычисленным значениям полной энергии, форма *B* в водном растворе на 7.7 ккал/моль устойчивее, чем *A*, и на 9.8 ккал/моль, чем *C*. Неустойчивость формы *C* объясняется удлинением связи S–N от 1.70 Å (форма *A*) до 2.10 Å, что указывает на ее преимущественно ионный характер, и укорочением связи S–C от 1.77 Å (формы *A* и *B*) до 1.69 Å. Суммарный заряд (+0.347) NH₃-группы сульфаниламида в форме *C* относительно мал и близок к нейтральной форме аммиака, что предполагает дальнейший гидролиз формы *C* в водном растворе.

Существование молекулы в растворе преимущественно в формах *A* и *B* подтверждается также расчетами ЭСП методом TD-DFT. Моделирование ЭСП нейтральной молекулы **I** показало, что экспериментальный спектр поглощения (216, 250, 300 нм) в данном приближении близок к рассчитанным спектрам форм *A* ($\lambda(f) = 216(0.33)$, 244(0.05), 273(0.07) нм) и *B* ($\lambda(f) = 214(0.01)$, 255(0.32), 286(0.06) нм).

Авторы выражают благодарность А.Б. Илюхину за участие в рентгеноструктурном исследовании соединений I, II.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 10-03-00003-а).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Maren T.H.* // Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 1976. V. 16. P. 309.
2. *Blasco V., Perello L., Latorre J. et al.* // J. Inorg. Biochem. 1996. V. 61. P. 143.
3. *Ferrer S., Borrás J., García-España E.* // J. Inorg. Biochem. 1990. V. 39. P. 97.
4. *Supuran C.T., Mincoine F., Scozzafava A. et al.* // Eur. J. Med. Chem. 1998. V. 33. P. 247.
5. *Butt N.* // Metal Ions in Biol. Systems / Ed. Sigel. Marcel Dekker; New York, V. 16, 1983.
6. *Butt N., Uitterdijk J.D., Klasen H.B.* // Transit. Metal. Chem. 1979. V. 4. P. 285.
7. *Narang K.K., Gupta J.K.* // Transit. Metal. Chem. 1977. V. 2. P. 83.
8. *Sharaby C.M.* // Spectrochim. Acta. A. 2007. V. 66. P. 1271.
9. *Varghese H.T., Panicker C.Y., Philip D.* // Spectrochim. Acta. A. 2006. V. 65. P. 155.
10. *Rastell A.I., Debenede P.G., Albasins A., Vampa J.* // Farm. Ed. Sci. 1974. V. 29. P. 654.
11. *Narang K.K., Gupta J.K.* // Indian J. Chem. 1975. V. 13. P. 705.
12. *Liu J.-L., Du C.-J., Wang L.-S.* // Acta Cryst. E. 2010. V. 66. P. o3281.
13. *Sheldrick G.M.* // Acta Cryst. A. 2008. V. 64. P. 112.
14. *Spek A.L.* // J. Appl. Cryst. 2003. V. 36. P. 7.
15. *Granovsky A.A.* Firefly version 7.1.G, <http://classic.chem.msu.su/gran/firefly/index.html>
16. Бек Мю, Надьнал И. Исследование комплексообразования новейшими методами. М.: Мир, 1989. 411 с.
17. *Orpen A.G., Brammer L., Allen F.N. et al.* // Intern. Table for Crystallography. 1992. V. C.
18. *Miertus S., Scrocco E., Tomasi J.* // Chem. Phys. 1981. V. 55. P. 117.