

# ХИМИЧЕСКИЕ НАУКИ

## КИСЛОТНЫЕ СВОЙСТВА ТИОФЕНСУЛЬФОНИЛАМИДОВ КАК ФУНКЦИЯ КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ АТОМА СУЛЬФАМИДНОГО АЗОТА

**Крылов Евгений Николаевич**  
доктор химических наук, профессор,  
Ивановский государственный университет,  
г. Иваново

**Вирзум Людмила Викторовна**  
кандидат химических наук, доцент,  
Ивановская государственная сельскохозяйственная академия им. Д.К.Беляева,  
г. Иваново

## ACID PROPERTIES OF THIOPHENESULFONILAMIDES AS A FUNCTION OF QUANTUM CHEMICAL ATOMIC PARAMETERS OF SULFAMID NITROGEN

**Krylov Evgeny Nikolaevich**  
Doctor of Chemical Sciences, Professor,  
Ivanovo State University,  
Ivanovo

**Virzum Lyudmila Viktorovna**  
Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor,  
Ivanovo State Agricultural Academy named after D.K. Belyaev,  
Ivanovo

### Аннотация

Определены квантовые параметры тиофенсульфониламидов для описания их кислотных свойств на уровне теории M06/6-311++G\*\*(SMD). Обнаружено, что молекулярный электростатический потенциал на атоме азота в сульфамидах и заряд Хиршфельда на этом атоме представляются адекватными дескрипторами кислотных свойств тиофенсульфамидов.

### Abstract

The quantum parameters of thiophenesulfonylamides are determined to describe their acid properties at the theory level M06/6-311++G\*\*(SMD). It was found that the molecular electrostatic potential on the nitrogen atom in sulfamides and the Hirschfeld charge on this atom seem to be adequate descriptors of the acid properties of thiophenesulfamides.

**Ключевые слова:** тиофенсульфониламиды, кислотные свойства, молекулярный электростатический потенциал, заряд Хиршфельда, pKa.

**Key words:** thiophenesulfonylamides, acidic properties, molecular electrostatic potential, Hirschfeld charge, pKa.

Сульфонамидная группа арилсульфониламидов ( $XArSO_2NH_2$ ) является ключевым структурным фрагментом этих соединений, обеспечивающим их физиологическое действие, в том числе ингибирование различных ферментов, в частности карбоангидразы [10]. При этом сульфамиды связывают катион цинка в активном центре карбоангидразы атомом сульфамидного азота [10]. Поэтому знание основных (кислотных) свойств сульфониламидов способствует предсказанию действия их как ингибиторов этого фермента [6, 8].

Кислотность по Бренстеду определяется как способность отдавать протон основанию (B), в соответствии со схемой (1), и для  $XArSO_2NH_2$  сходна с таковой для других органических структур.



Здесь X – заместитель в ароматическом фрагменте сульфониламида.

Величины pKa, как правило, определены при температуре 20 - 25° С в водной среде [12]. Вследствие недостаточной растворимости  $XArSO_2NH_2$  в воде pKa определяют также в среде 50 масс% водного EtOH [12]. Кроме того, далеко не для всех заместителей определены  $\sigma$ -константы, в особенности ограничены данные для орто-расположенных заместителей.

В то же время существует способ оценки кислотности органических соединений, лишенный этих недостатков. Известно определение pK карбоновых кислот [7] основанное на применении теоретических основ концептуальной DFT в варианте QSAR-QSPR [9] к протолитическим равновесиям кислот и оснований. При этом использованы зависимости между кислотностью и квантово-химическими дескрипторами молекулярных структур, соответствующих количественной теории ЖМКО Пирсона [5].

На основании данного подхода возможно проведение расчета структур замещенных тиофенсульфонамидов  $X\text{TySO}_2\text{NH}_2$  с последующим определением коэффициентов в корреляционных уравнениях, связывающих квантово-химические параметры этих соединений и величины их рКа.

Полученные таким образом математические модели могут быть использованы для расчета рКа тех соединений, для которых они неизвестны. В качестве дескрипторов выбраны молекулярный электростатический потенциал (МЭП) на атоме

сульфамидного азота [Vesp(N)] в виде атомного электростатического потенциала (АЭП) и заряд на этом атоме в схеме Хиршфельда [Q(N)]. Линейная связь между АЭП и рКа замещенных бензолсульфонамидов обнаружена ранее [2, 3].

Расчет структур замещенных ароматических тиофенсульфонамидов  $X\text{TySO}_2\text{NH}_2$  (Ty - тиенил) осуществлен программным комплексом ADF 2014.04 [4] на уровне теории DFT M06/6-311++G\*\* в среде  $\text{H}_2\text{O}$  с учетом влияния растворителя методом SMD.

Таблица 1

Квантово-химические параметры 5-XTy-2-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>

X	-Q(N)	E(HOMO)	E(LUMO)	-Vesp(N)	рКа[11]
H	0.1791	-0.27718	-0.05385	18.352209	
Me	0.1813	-0.26634	-0.05179	18.357453	
Et	0.1802	-0.26679	-0.05195	18.357157	
n-Pr	0.1794	-0.26620	-0.05145	18.357005	
n-Bu	0.1864	-0.26516	-0.05202	18.358952	
HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> S	0.1818	-0.23719	-0.05589	18.354874	9.46
HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub>	0.1678	-0.29733	-0.08123	18.331496	8.65
AcOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub>	0.1663	-0.29782	-0.08187	18.327504	8.65
HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> S	0.1779	-0.25630	-0.06344	18.349512	9.32
HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>	0.1728	-0.29626	-0.08013	18.332339	8.32
AcO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>	0.1658	-0.29686	-0.08016	18.328890	8.50
HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> S	0.1847	-0.23515	-0.05493	18.357836	8.67
HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> S	0.1847	-0.23515	-0.05493	18.357836	8.67
HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> SO <sub>2</sub>	0.1674	-0.29613	-0.07967	18.332003	9.30

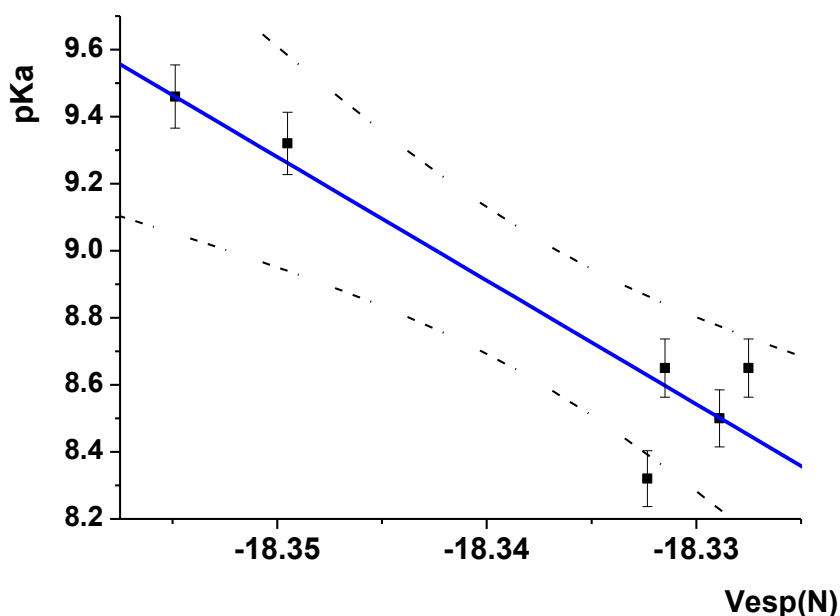


Рисунок 1. Кислотность 5-замещенных 2-тиофенсульфонамидов как функция АЭП на атоме сульфамидного азота.

$$\text{pKa} = (-667.362448 \pm 131.866831) - (-36.874246 \pm 7.191126) \cdot \text{Vesp(N)}, R = -0.932, SD = 0.188, N = 6, P = 0.006849 \quad (2)$$

Обнаруженные закономерности (2) и (3) согласуются с физическим смыслом параметра

МЭП (точнее, АЭП), поскольку чем более отрицателен АЭП и чем более отрицателен заряд на

атоме сульфамидного азота, тем в большей степени затруднен катионидный отрыв протона. Эти зависимости позволяют рассчитать рКа для тех

соединений, для которых они неизвестны (табл. 1), и которые образуют единую реакционную серию в смысле Гаммета.

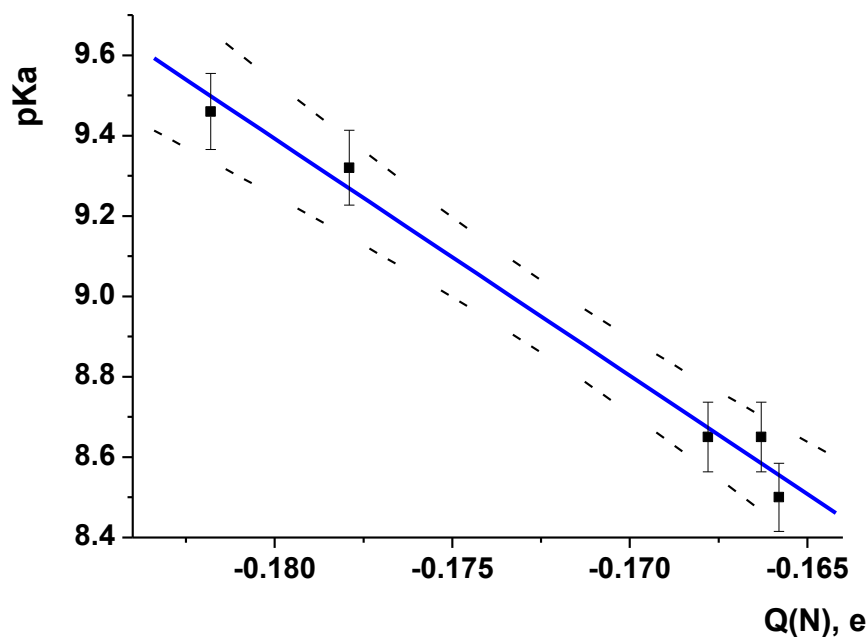


Рисунок 2. Кислотные свойства 5-замещенных 2-тиофенсульфамидов как функция заряда Хиршфельда на атоме сульфамидного азота.

$$pK_a = (-1.214 \pm 0,734) - (58.925 \pm 4.266) * Q(N), R = -0.992, SD = 0.063, N = 5, P = 0.00082 \quad (3)$$

Таким образом, как молекулярный электростатический потенциал на ключевом атоме азота в сульфидах, так и заряд Хиршфельда на этом атоме представляются адекватными дескрипторами для описания и предсказания кислотных свойств тиофенсульфамидов, поскольку они являются внутренними свойствами атомов в отличие от  $\sigma$ -констант заместителей, по существу и происхождению являющихся эмпирическими. Обзор по приложениям этого подхода см. [1].

### Литература

1. Крылов Е.Н.. Дескрипторы органических реакций: квантово-химические индексы реакционной способности. // Вестник Ивановского государственного университета. 2014. Вып. 2. С. 39 – 53.
2. Крылов Е.Н., Вирзум Л.В. Кислотность арилсульфониламидов как функция квантово-химических параметров атома сульфамидного азота. // Известия Академии наук. Серия химическая. 2019. № 3. С. 527 – 531.
3. Крылов Е.Н., Вирзум Л.В., Сергеева Г.А. Газофазная кислотность арилсульфонамидов. // European multi science journal. 2018. N 21. P. 22 – 25.
4. Baerends E.J., et al. ADF2014. SCM. Theoretical Chemistry. Vrije Universiteit. Amsterdam. The Netherlands. 2014. <http://www.scm.com>. Посл. обр. 12.03.2020.

5. Chemical reactivity theory. / Chattaraj P.K., Ed. 2009. Boca Raton: CRC Press. 576 p.
6. Gomes J.R.B., Gomes P. Gas-phase acidity of sulfonamides: implications for reactivity and prodrugs design. // Tetrahedron. 2005. Vol. 61. P. 2705 – 2712.
7. Gupta K., Giri S., Chattaraj P.K. Acidity of *meta*- and *para*-substituted aromatic acids: A conceptual DFT study. // New J. Chem. 2008. Vol. 32. P. 1945 – 1952.
8. Maren T.H., Conroy C.W. A New Class of Carbonic Anhydrase Inhibitor. // J. Biol. Chem. 1993. Vol. 268. N 35. P. 26233 – 26239.
9. Seybold P.G. Quantum chemical-QSAR estimation of the acidities and basicities of organic compound. // Adv. Quant. Chem. 2012. Vol. 64. P. 84 – 99.
10. Supuran C.T. Advances in structure-based drug discovery of carbonic anhydrase inhibitors. // Expert opinion on drug discovery. 2017. Vol. 12. N 1. P. 61 – 88.
11. Supuran C. T. Chapter 1. Carbonic Anhydrases: Catalytic and Inhibition Mechanisms, Distribution and Physiological Roles. P. 1 – 25. / In: Carbonic Anhydrase Its Inhibitors and Activators./ Eds. Supuran C. T., Scozzafava A., Conway J. Boca Raton : CRC Press LLC. 2004. 352 p.
12. The chemistry of sulphonic acids and their derivatives. / Patai S., Rappoport Z., Eds. Chichester: Wiley and Sons. 1991. P. 253. (1388 p).