

СТРУКТУРА ОРГАНИЧЕСКИХ
СОЕДИНЕНИЙ

УДК 539.26 + 547.81 + 547.815

ОСОБЕННОСТИ МОЛЕКУЛЯРНОГО И КРИСТАЛЛИЧЕСКОГО
СТРОЕНИЯ ДВУХ КРИСТАЛЛОСОЛЬВАТОВ
4-АМИНО-N-(4-НИТРОФЕНИЛ)БЕНЗОЛСУЛЬФОНАМИДА

© 2019 г. В. В. Ткачев^{1,*}, А. Н. Утеньшев^{1,4}, В. П. Казаченко², О. В. Авраменко³

¹ Институт проблем химической физики РАН, Черноголовка, Россия

² Институт физиологически активных веществ РАН, Черноголовка, Россия

³ Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

⁴ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

*E-mail: uten@icp.ac.ru

Поступила в редакцию 02.04.2018 г.

После доработки 12.02.2019 г.

Принята к публикации 25.02.2019 г.

Проведено рентгеноструктурное исследование (РСИ) двух новых кристаллосольватов на основе 4-амино-N-(4-нитрофенил)бензолсульфонамида с диметилсульфоксидом и с N,N-диметилацетамидом. Показано, что присутствие растворителя практически не влияет на молекулярное строение соединения 4-амино-N-(4-нитрофенил)бензолсульфонамида, исследованного ранее (кристалл без растворителя), но оказывает влияние на его конформационное строение. В обоих новых кристаллических структурах реализуется межмолекулярная связь типа NH...O (молекулы растворителя).

DOI: 10.1134/S0023476119060237

ВВЕДЕНИЕ

Сульфонамиды (СА) являются лекарственными средствами, широко применяющимися при лечении заболеваний, вызванных грамположительными и грамотрицательными микроорганизмами, а также некоторыми грибами [1, 2]. Можно попытаться модифицировать соединения, используя различные растворители. В случае, если эти растворители войдут в состав соединения, находящегося в твердом состоянии, это может увеличить спектр физиологических проявлений известных препаратов и расширить представления о строении биологически активных соединений.

В [3] показано, что молекулы СА в кристаллах принимают участие в образовании межмолекулярных водородных связей. В [4] было исследовано влияние йодо- и нитрогрупп на конформацию СА. Знание конформации молекулы СА необходимо при разработке лекарственных средств, так как СА-группа является чрезвычайно важной биологической функциональной группой и определяет биологическую активность препарата.

Цель настоящей работы – изучение влияния растворителей (диметилсульфоксида и N,N-диметилацетамида) на конформационное строение молекулы СА и топологию межмолекулярных водородных связей.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Кристаллосольваты 4-амино-N-(4-нитрофенил)бензолсульфонамида с диметилсульфоксидом и с N,N-диметилацетамидом получены путем растворения при нагревании и непрерывном перемешивании 4-амино-N-(4-нитрофенил)бензолсульфонамида в указанных растворителях. Полученные растворы охлаждались до комнатной температуры и медленно испарялись при той же температуре через небольшие отверстия в защитной пленке, закрывающей бюксы с растворами, которые, в свою очередь, помещались в закрытую емкость с водой. При поиске кристаллосольватов был осуществлен перебор разных растворителей. Кристаллы, выделенные из разных растворителей, первоначально изучались методом термогравиметрии, который позволяет увидеть признаки получения кристаллосольвата, а затем исследовались методом рентгеноструктурного анализа.

Исследование соединений 4-амино-N-(4-нитрофенил)бензолсульфонамида с диметилсульфоксидом (1) и с N,N-диметилацетамидом (2) проведено на монокристаллах на дифрактометре KM4 фирмы KUMA DIFFRACTION, Польша ($\lambda(\text{MoK}\alpha) = 0.71073 \text{ \AA}$, $\omega/2\theta$ -сканирование). Кристаллографические данные и основные парамет-

Таблица 1. Основные кристаллографические данные и характеристики эксперимента для соединений **1** и **2**

Характеристика	Соединение 1	Соединение 2
Формула	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₅ S ₂	C ₁₆ H ₂₀ N ₄ O ₅ S
<i>M_r</i>	371.43	380.42
<i>T</i> , К	293(2)	120.01(10)
Сингония	Моноклинная	Орторомбическая
Пр. гр.	<i>P2(1)/c</i>	<i>Pbca</i>
<i>a</i> , <i>b</i> , <i>c</i> , Å	14.8011(4), 7.3250(3), 15.9426(3)	11.7440(10), 13.676(3), 23.363(2)
α , β , γ , град	90.0, 102.562(2), 90.0	90.0, 90.0, 90.0
<i>Z</i>	4	8
<i>d_x</i> , г/см ³	1.462	1.347
<i>V</i> , Å ³	1687.09(8)	3752.2(10)
μ , мм ⁻¹	0.345	0.207
<i>F</i> (000)	776	1600
Форма кристалла	Призма	Призма
Размер, мм	0.40 × 0.37 × 0.32	0.50 × 0.45 × 0.30
Количество измеренных/независимых отражений	29149/11545	12022/4976
<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)	8268	2929
Число уточняемых параметров	229	238
Область сканирования, град	3.07–42.04	2.88–29.00
Пределы <i>h</i> , <i>k</i> , <i>l</i>	–27 ≤ <i>h</i> ≤ 24, –13 ≤ <i>k</i> ≤ 13, –22 ≤ <i>l</i> ≤ 30	–16 ≤ <i>h</i> ≤ 13, –18 ≤ <i>k</i> ≤ 8, –16 ≤ <i>l</i> ≤ 31.
<i>S</i>	1.026	1.002
<i>R</i> -фактор по <i>F</i> ² > σ(<i>F</i> ²)	0.0630	0.0560
<i>R</i> -фактор по всем отражениям	0.0909	0.1141
<i>wR</i> ₂ для всех отражений	0.1560	0.1192
Остаточная электронная плотность (min/max), э/Å ³	–0.484/0.985	–0.312/0.916

ры уточнения представлены в табл. 1. Структуры расшифрованы прямым методом [5]. Положения и температурные параметры неводородных атомов уточнены в анизотропном приближении полноматричным МНК. Положения атомов водорода выявлены из разностных синтезов и в дальнейшем уточнялись с наложением ограничений по модели “всадника”, все расчеты выполнены с использованием комплекса программ SHELXTL [6].

SIF-файлы исследованных структур депонированы в Кембриджский банк структурных данных (CCDC № 1561491, 1561492) и могут быть свободно получены по запросу на www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Молекулярное строение соединений **1**, **2** и 4-амино-*N*-(4-нитрофенил)бензолсульфонамида (**3**), исследованного в [1], представлено на рис. 1.

Молекулы во всех трех соединениях не плоские. Угол между фрагментами NH₂–Ph–SO₂– и NO₂–Ph–NH– составляет 68.8°, 96.5° и 98.2° соответственно в соединениях **1–3**. На рис. 2 представлены соединения **1–3**, совмещенные по центральному фрагменту C(1)S(1)N(1)C(7). Нитрогруппы незначительно отклоняются от плоскости фенильных колец: 10.9°, 3.7° и 2.7° в **1–3** соответственно. Присутствие молекул растворителя диметилсульфоксида и *N,N*-диметилацетамида

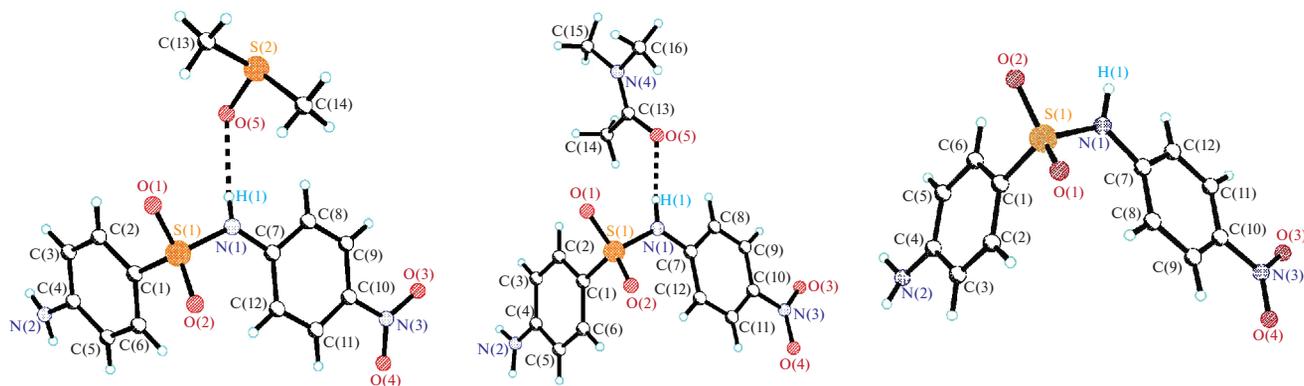


Рис. 1. Молекулярное строение соединений 1–3.

практически не влияет на распределение длин связей и величин валентных углов в 4-амино-*N*-(4-нитрофенил)бензолсульфонамиде. Длины некоторых связей и величины валентных углов в соединениях 1–3 приведены в табл. 2.

Конформационные состояния исследуемых молекул зависят от подвижности моста, соединяющего два фенильных кольца: Ph1 (C(1)–C(6)) и Ph2 (C(7)–C(12)). Для описания конформационного состояния молекул в [7] были предложены три параметра: угол между SO₂-группой и фенильным фрагментом Ph1, C(2)–C(1)–S(1)–N(1) (τ_1); угол C(7)–N(1)–S(1)–C(1) (τ_2), описывающий подвижность связи S(1)–N(1), и торсионный угол C(12)–C(7)–N(1)–S(1) (τ_3), который характеризует положение второго фенильного кольца Ph2 относительно NH-группы (табл. 3). Кроме этих параметров в [1] введен угол между двумя фенильными кольцами Ph1 и Ph2 (острый угол между плоскостями двух фенильных колец)

и суммарный угол ($\Sigma\tau_i = \tau_1 + \tau_2 + \tau_3$), который описывает интегральную гибкость моста, соединяющего фенильные кольца. Поскольку конформация молекулы в кристаллической решетке зависит от разных факторов, трудно выделить только один, который определял бы ее конформационное состояние. Из данных табл. 3 следует, что на конформационное строение 4-амино-*N*-(4-нитрофенил)бензолсульфонамида можно влиять, вводя в кристаллическую решетку различные молекулы растворителя (например, диметилсульфоксид и *N,N*-диметилацетамид). Так, в соединении 1 наблюдаются самые высокие значения углов τ_1 и τ_2 , самое низкое значение угла τ_3 и меньший по сравнению с соединениями 2 и 3 угол между фенильными кольцами. Введение молекул растворителя (диметилсульфоксида или *N,N*-диметилацетамида) больше всего отразилось на величине угла τ_3 , который характеризует положение фенильного кольца Ph2 относительно NH-группы.

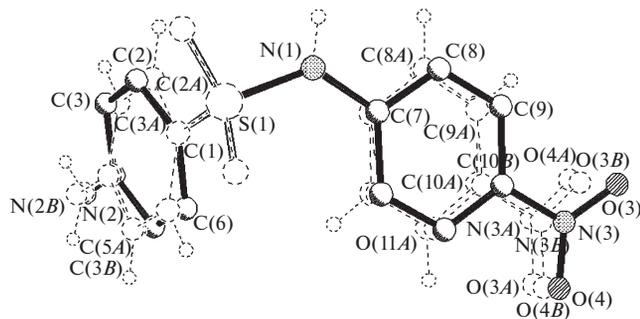


Рис. 2. Молекулы соединений 1 (сплошная линия) и 3 (пунктирные линии), совмещенные по центральному фрагменту C(1)S(1)N(1)C(7).

В кристалле соединения 1 реализуется межмолекулярная водородная связь между амидным атомом водорода H(1) и атомом кислорода O(5) молекулы диметилсульфоксида (рис. 1) с параметрами: H(1)⋯O(5) = 2.06 Å, N(1)⋯O(5) = 2.801 Å, угол N(1)H(1)O(5) = 172.4°. В кристалле соединения 2 реализуется межмолекулярная водородная связь между амидным атомом водорода H(1) и атомом кислорода O(5) молекулы *N,N*-диметилацетамида (рис. 2) с параметрами: H(1)⋯O(5) = 1.91 Å, N(1)⋯O(5) = 2.762 Å, угол N(1)H(1)O(5) = 168.4°. В [1] показано, что увеличение донорно-акцепторных взаимодействий и водородных связей в кристаллах приводит к снижению подвижности моста C(1)–S(1)–N(1)–C(7). В кристалле 3 меньше межмолекулярных водородных связей, H(1) не участвует в образовании водородных связей в отличие от соединений 1

Таблица 2. Длины некоторых связей (Å) и величины валентных углов (град) в соединениях **1–3**

Связь	1	2	Угол	1	2
S(1)–C(1)	1.748(1)	1.741(2)	O(2)S(1)O(1)	119.92(6)	118.7(1)
S(1)–O(1)	1.4391(9)	1.437(2)	O(2)S(1)N(1)	108.82(6)	109.5(1)
S(1)–O(2)	1.436(1)	1.433(2)	O(1)S(1)N(1)	103.05(6)	103.9(1)
S(1)–N(1)	1.636(1)	1.627(2)	O(2)S(1)C(1)	108.31(6)	107.9(1)
N(1)–C(7)	1.398(2)	1.395(3)	O(1)S(1)C(1)	108.23(6)	108.9(1)
N(2)–C(4)	1.370(2)	1.356(3)	N(1)S(1)C(1)	107.91(5)	107.4(1)
N(3)–C(10)	1.460(2)	1.461(3)	C(7)N(1)S(1)	128.34(9)	126.4(2)
N(3)–O(3)	1.225(2)	1.225(3)	O(3)N(3)O(4)	123.3(1)	123.3(3)
N(3)–O(4)	1.227(2)	1.235(3)	O(3)N(3)C(10)	118.4(1)	118.6(3)
			O(4)N(3)C(10)	118.4(1)	118.1(3)

Таблица 3. Некоторые углы (град), описывающие конформационные состояния молекул СА в кристаллических структурах соединений **1–3**

Соединение	$\angle C2-C1-S1-N1$ (τ_1)	$\angle C7-N1-S1-C1$ (τ_2)	$\angle C12-C7-N1-S1$ (τ_3)	$\angle Ph1-Ph2$
1	–87.7	–73.2	–6.2	78.3
2	–73.1	–61.1	–17.2	88.3
3	–72.8(4)	–63.5(4)	–22.3(6)	89.5(4)

и **2**. Таким образом, введение молекулы растворителя диметилсульфоксида и N,N-диметилацетамида в кристалл СА увеличивает количество межмолекулярных водородных связей, в результате чего снижается подвижность моста C(1)–S(1)–N(1)–C(7) молекулы СА и изменяется ее конформационное строение, что может сопровождаться разрывом межмолекулярных связей.

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки России (соглашение № 02.а03.21.0008).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Perlovich G.L., Ryzhakov A.M., Tkachev V.V., Hansen L.Kr.* // Cryst. Growth Des. 2011. V. 11. P. 1067.
2. *Korolkovas A.* // Essentials of Medicinal Chemistry. 2nd Ed. New York: Wiley, 1988. P. 699.
3. *Adsmond D.A., Grant D.J.W.* // J. Pharm. Sci. 2001. V. 90(12). P. 2058.
4. *Kelly C.J., Skakle J.M.S., Wardell J.L. et al.* // Acta Cryst. B. 2002. V. 58. P. 94.
5. *Sheldrik G.M.* SHELX-86, Program for the Crystal Structure Determination. University of Cambridge (England), 1986.
6. *Sheldrik G.M.* SHELXTL Vers. 6.14, Structure Determination Software Suite. Bruker AXS, Madison (Wisconsin, USA), 2000.
7. *Parkin A., Collins A., Gilmore C.J., Wilson C.C.* // Acta Cryst. B. 2008. V. 64. P. 66.