

УДК 547.269.352

DOI: 10.15372/KhUR2024562

EDN: CVPEHW

Расчетная методом PASS биологическая активность и экспериментальная оценка кислотности NH-групп сульфонамидополихлорэтилированных аренов и производных глицина в среде диметилсульфоксида

Д. О. ТКАЧУК¹, Ю. А. АЙЗИНА^{1,2}, Н. С. ШАГЛАЕВА¹¹Иркутский национальный исследовательский технический университет, Иркутск, Россия

E-mail: d.zyablowa2019@yandex.ru

²Иркутский институт химии им. А. Е. Фаворского СО РАН, Иркутск, Россия

(Поступила 22.12.2022; после доработки 28.09.2023; принята к печати 22.12.2023)

Аннотация

Потенциометрическим методом исследована кислотность NH-групп ряда сульфонамидов и производных глицина в среде диметилсульфоксида. По кривым титрования определены константы диссоциации этих соединений. Показано, что кислотность NH-групп исследованных сульфонамидов контролируется полярным эффектом заместителей. Впервые установлена возможность количественного потенциометрического анализа производных глицина. С помощью программы PASS осуществлен прогноз биологической активности. Установлена взаимосвязь кислотности NH-групп с биологическим потенциалом соединений.

Ключевые слова: сульфамиды, сульфонамиды, производные глицина, кислотность NH-групп, константы диссоциации, потенциометрическое титрование, PASS, биологическая активность

ВВЕДЕНИЕ

Соединения сульфонамидного ряда находят широкое применение в медицине [1, 2]. На основе производных сульфонамидов созданы различные препараты: противодиабетические [3] и противомикробные [1, 4], диуретики и антиконвульсанты [5], противомигренозные и анальгетики [6], противоопухолевые агенты [7], ингибиторы ВИЧ [8] и ферментов [9]. В настоящее время интенсивно проводятся исследования в области синтеза новых соединений сульфонамидной структуры, что обусловлено возрастанием синтетических возможностей органической химии и изучением медико-биологических свойств широкого спектра действия этих молекул. Но-

вые реакции позволяют существенно увеличить структурный банк соединений с сульфонамидным фрагментом и поэтому появляется возможность создания ранее неизвестных лекарственных препаратов.

Несмотря на имеющийся большой задел по производным сульфонамидов, практически нет исследований зависимости их физико-химических свойств от структуры соединений. Одной из основных характеристик производных сульфонамидов являются кислотные свойства, которые во многом определяют растворимость в воде и спиртах.

Поэтому цель настоящей работы – синтез и компьютерное прогнозирование биологической активности ряда сульфонамидов и производных

глицина различной структуры на основе анализа зависимостей “структура – активность”.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Объектами исследования служили соединения, являющиеся представителями сульфонамидов и производных глицина с общей формулой $R'SO_2NHCH(R)CCl_3$ и $R'SO_2NHCH(R)COOH$ соответственно, где R' и R – различные заместители.

Известно [7, 9], что щелочной гидролиз продуктов алкилирования протекает селективно по трихлорметильной группе и служит удобным методом синтеза N-арилсульфонил- α -(арил)глицинов. Синтез объектов исследования – сульфамидов, продуктов алкилирования ароматических соединений N-(2,2,2-трихлорэтилиден)-4-хлорбензолсульфонамидом, и производных глицина, полученных из амидотрихлорэтилзамещенных тиофенов и аренов, – проводили по существующим методикам [7, 8].

Известно, что биологическая активность и спектр практически значимых свойств сульфонамидов во многом определяется кислотностью их NH-групп (NH-кислотность). Для полученных веществ проведено экспериментальное определение констант диссоциации NH-групп (pK_A) в среде диметилсульфоксида (ДМСО) согласно методике [10] (табл. 1).

С помощью программы PASS [11, 12] для синтезированных соединений был осуществлен компьютерный прогноз биологической активности.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Согласно результатам потенциометрического титрования (см. табл. 1), все соединения проявляют довольно слабые кислотные свойства, диапазон изменения констант pK_A от 10 до 14 ед. Данное различие обусловлено присутствием в структуре исследованных молекул разных заместителей. Мера взаимодействий заместителя с возникающим в процессе реакции положительным (реакции электрофильного ароматического замещения) или отрицательным зарядом оценивается константой Брауна (σ^+ или σ^- соответственно).

Так, в соединениях **1–3** величины pK_A различаются из-за наличия заместителей с различными донорными свойствами. Присутствие гидроксильной группы ($-OH$) в соединении **3** ($\sigma_n^+ = -0.853$) незначительно усиливает показатель кислотности по сравнению с соеди-

нением **2**, содержащим метильный фрагмент ($-CH_3$) ($\sigma_n^+ = -0.256$).

Присутствие акцепторных заместителей ($-Cl$) ($\sigma_n^+ = +0.035$) в тиофеновой группе соединения **6** усиливает NH-кислотность относительно соединения **5**.

На примере соединений **7–11** было исследовано влияние донорных групп в бензольном кольце на кислотность NH-групп этих соединений. Для соединения **9**, содержащего аминогруппу, $\sigma_n^+ = -1.111$, в то время как для соединения **10**, содержащего метильную группу $-CH_3$, $\sigma_n^+ = -0.256$. Установлено, что NH-кислотность в соединении **9** ниже ($pK_A = 14.24$). Сравнивая молекулы **10** ($pK_A = 13.81$) и **11** ($pK_A = 13.01$), можно сделать вывод о влиянии положения донорной группы $-CH_3$ в бензольном кольце: в *орто*-положении группа $-CH_3$ (**11**) оказывает меньшее влияние на кислотность NH-группы, чем в *пара*-положении (**10**), где наблюдается уменьшение NH-кислотности.

Кислотность NH-групп производных глицина, полученных в результате гидролиза, практически не изменилась по сравнению с соответствующими сульфонамидами. Появление карбоксильной группы не влияет на кислотность NH-группы. Следует отметить, что соединения **13, 14** титруются по двум ступеням диссоциации: на первой ступени диссоциирует карбоксильная группа ($-COOH$), на второй – аминогруппа ($-NH_2$).

Соединение **15** титруется по одной ступени. По-видимому, атом водорода карбоксильной группы связан водородной связью с неподеленной электронной парой атома хлора.

Таким образом, природа заместителей характеризует реакционную способность активного центра ($-SO_2NH-$).

На рис. 1 и 2 представлены кривые титрования исследованных соединений, номер кривой соответствует порядковому номеру вещества в табл. 1. Кривые титрования имеют четко выраженный скачок потенциала индикаторного электрода.

На основании найденных величин констант диссоциации для соединений **7–12** была установлена взаимосвязь значений pK_A с величинами σ_n^+ заместителей (рис. 3).

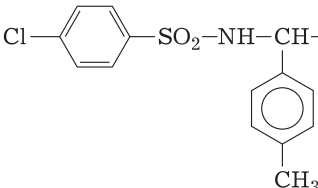
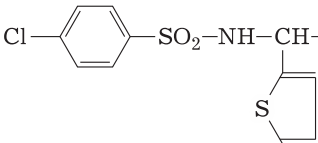
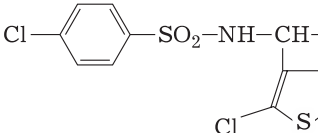
Таким образом, показатель σ_n^+ заместителей характеризует реакционную способность активного центра ($-SO_2NH-$) молекулы, которая коррелирует с ее константой диссоциации и определяет степень общего смещения электронной плотности на активном центре.

ТАБЛИЦА 1

Константы кислотности NH-групп (pK_A) сульфонамидов и производных глицина в растворителе ДМСО ($n = 3$, $p = 0.95$, $t = 4.30$) и оценка метрологических характеристик

Номер	Соединение	$pK_A \pm \Delta pK_A$	σ_n^+	V, %
1		10.7 ± 0.04	(-H) 0.0	0.2
2		11.89 ± 0.15	(-CH ₃) -0.256	0.5
3		11.85 ± 0.09	(-OH) -0.853	0.3
4		5.45 ± 0.12 8.63 ± 0.06 10.07 ± 0.06 (NH) ^a	(-OH) -0.853	1.7 0.6 0.5
5		11.41 ± 0.07	(-H) 0.0	0.2
6		10.89 ± 0.15	(-Cl) +0.035	0.6
7		13.62 ± 0.06	(-H) 0.0	0.4
8		13.50 ± 0.17	(-Cl) +0.035	0.5
9		14.24 ± 0.02	(-NH ₂) -1.111	0.1
10		13.81 ± 0.09	(-CH ₃) -0.256	0.5
11		13.01 ± 0.24	(-CH ₃) -0.256	0.8
12		14.11 ± 0.13	(-OCH ₃) -0.648	0.4

Таблица 1 (Окончание)

Номер	Соединение	$pK_A \pm \Delta pK_A$	σ_n^+	$V, \%$
13		8.12 ± 0.06	$(-CH_3)$	0.5
		11.93 ± 0.01 (NH) ^a	-0.256	0.6
14		8.63 ± 0.15	$(-H)$	1.7
		11.51 ± 0.08 (NH) ^a	0.0	0.7
15		10.47 ± 0.10	$(-Cl)$ +0.035	1.0

Примечание. ДМСО – диметилсульфоксид; n – число опытов; p – вероятность попадания истинного значения измеряемой величины в данный интервал; t – коэффициент Стьюдента, показывающий точность расчета отклонения от истинного; pK_A – константа диссоциации; σ_n^+ – константа Брауни, показывающая влияние указанного в скобках донорного заместителя; V – коэффициент вариации, стандартная мера дисперсии распределения вероятностей.

^a Многоступенчатая диссоциация. В скобках указана степень титрования NH-группы.

Установленная зависимость $pK_A = f(\sigma_n^+)$ позволяет прогнозировать константы NH-кислотности и может быть использована для направленного синтеза новых соединений с практически

ценными свойствами, в том числе с ожидаемой биологической активностью.

С помощью программы PASS [11, 12] осуществлены компьютерные прогнозы биологиче-

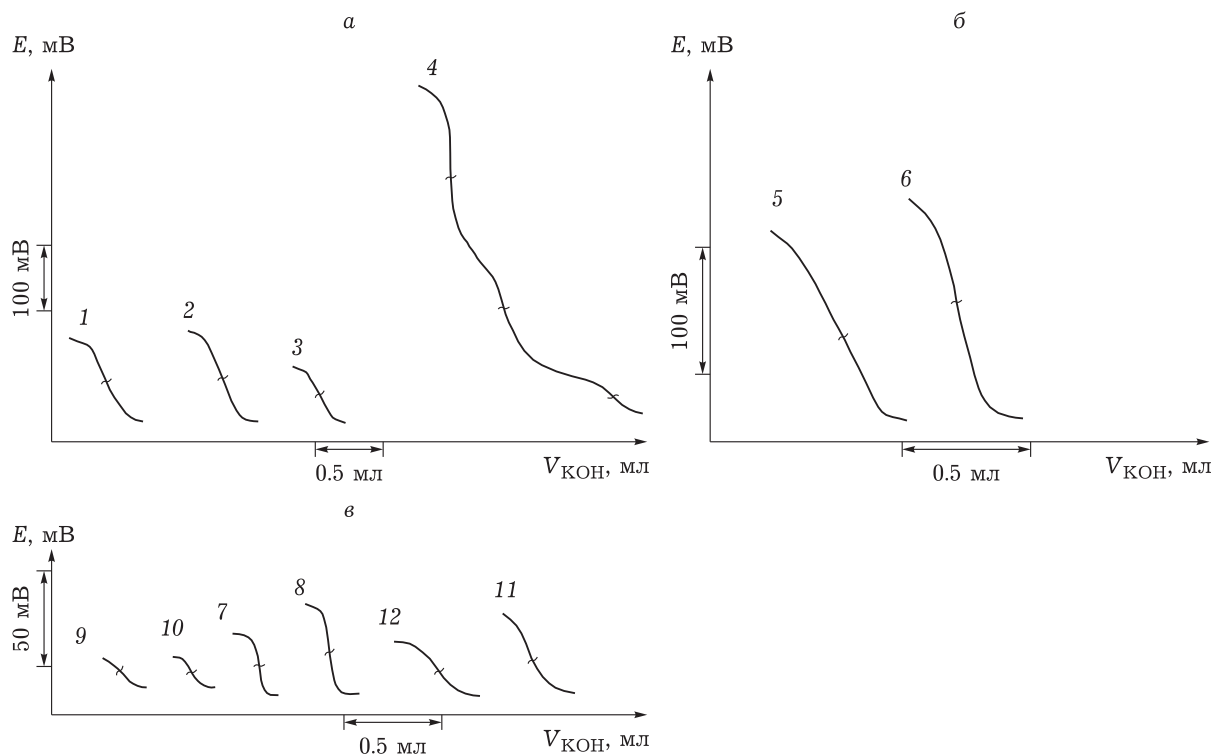


Рис. 1. Кривые потенциометрического титрования соединений 1–12. Здесь и на рис. 2, 3: номер кривой соответствует порядковому номеру соединения в табл. 1. Титрант – 0.1 М КОН.

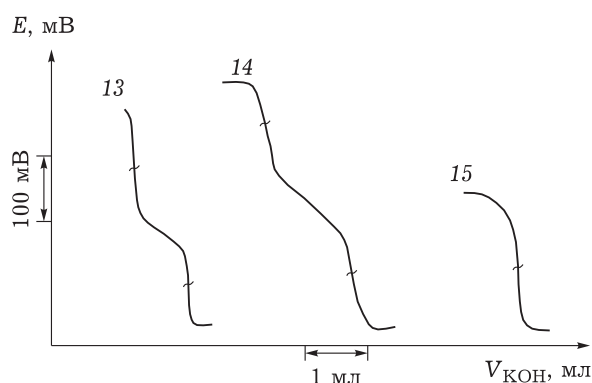


Рис. 2. Кривые потенциметрического титрования производных глицина **13–15**. Обозн. см. рис. 1. Титрант – 0.05 М КОН.

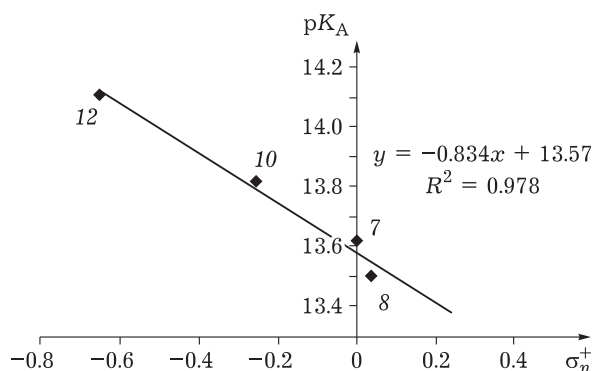


Рис. 3. Зависимость константы Брауни (σ_n^+) заместителей сульфонамидов **7, 8, 10, 12** от константы кислотности (pK_A). Обозн. см. рис. 1.

ской активности исследуемых веществ. Соединения, приведенные в табл. 2, синтезированы впервые, а другие вещества были нами получены ранее [3], но прогнозирование их биологической активности до настоящей работы не проводилось. Для прогноза биологической активности в работе использована онлайн версия программы PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances), разработанная российскими учеными [11, 12]. Компьютерная программа PASS является перспективным и эффективным подходом к поиску и созданию новых лекарств. С помощью данной программы появляется возможность быстрого прогнозирования биологической активности молекул разной структуры, исходя из формулы органического соединения. В компьютерной программе PASS используются структурные дескрипторы – многоуровневые атомные окрестности. Они основаны на таком

представлении структурной формулы, в котором согласно валентностям и зарядам атомов явно указаны все атомы водорода и не учитываются типы связей. В программу PASS вводится структурная формула исследуемого соединения, а результаты прогнозирования биологической активности выдаются в виде таблицы, которая содержит следующие показатели: P_a – вероятность проявления биологической активности данного типа и P_i – вероятность отсутствия биологической активности данного типа [11, 12].

В исследуемых соединениях присутствует значимый с точки зрения биологической активности дескрипторный центр – аминогруппа сульфонамидов и производных глицина различной структуры. На рис. 4 представлены расчеты биологической активности с помощью программы PASS и проведено сопоставление результатов

ТАБЛИЦА 2

Биологическая активность производных глицина^a, рассчитанная в программе PASS

Ингибитор фермента	Проявление/отсутствие бактериологической активности (P_a/P_i)		
	13	14	15
	Константа кислотности (pK_A)		
	8.12±0.06	8.63±0.15	10.47±0.10
	11.93±0.01 (NH) ^b	11.51±0.08 (NH) ^b	
глутамилэндопептидазы 2	0.925/0.002	0.775/0.013	0.798/0.010
2-гидроксимуконат-полуальдегидгидролазы	0.898/0.003	0.557/0.020	0.646/0.015
веномбина АВ	0.894/0.003	0.689/0.018	0.723/0.013
арилсульфатсульфотрансферазы	0.922/0.003	0.763/0.010	0.800/0.007
омптина	0.883/0.003	0.713/0.019	0.738/0.015
N-бензилоксикарбонилглицингидролазы	0.883/0.003	0.612/0.015	0.683/0.011
Cl-транспортирующей АТФ-азы	0.755/0.009	0.641/0.020	0.689/0.015

^a Номера соединений соответствуют порядковому номеру в табл. 1.

^b Двухступенчатая диссоциация. В скобках указана ступень титрования NH-группы.

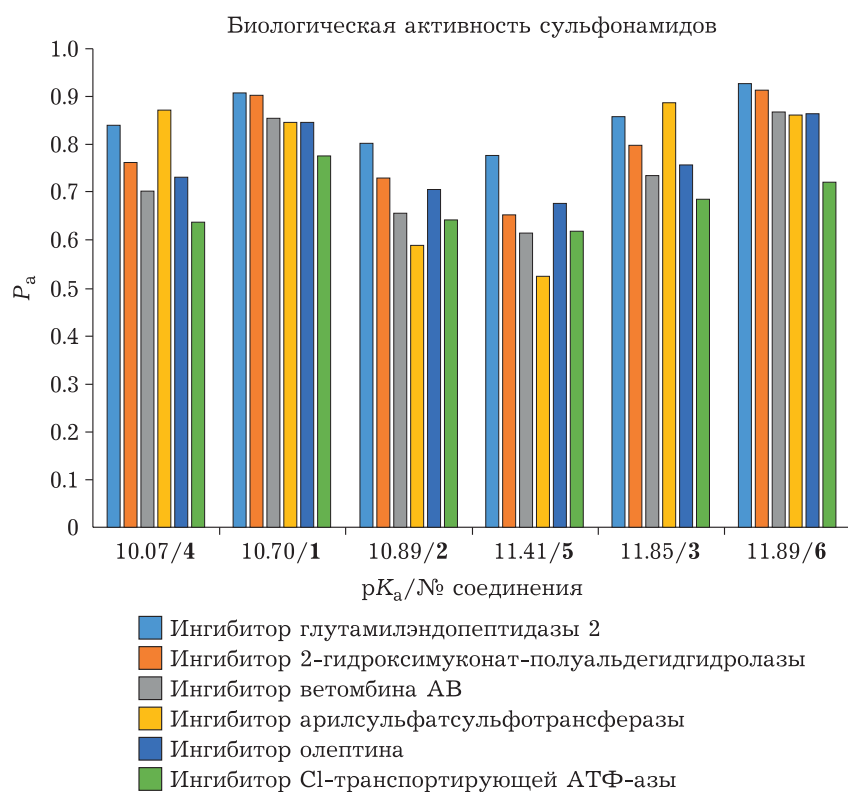


Рис. 4. Зависимость компьютерного прогноза биологической активности соединений **1–6** по отношению к ингибиторам некоторых ферментов; P_a – вероятности проявления активности; pK_A – константа кислотности. Номер соединения соответствует порядковому номеру в табл. 1.

расчета с экспериментально установленными значениями NH-кислотности веществ (pK_A). Следует отметить, что номера соединений на рис. 4 соответствует номерам веществ в табл. 1.

При сравнении соединений **2, 4, 5**, константы кислотности NH-групп (pK_A) которых 10.89, 10.07, 11.41 соответственно, отмечено увеличение расчетных показателей биологической активности у соединения **4** по отношению к ингибиторам ферментов: глутамилэндопептидазы 2, 2-гидроксимуконат-полуальдегидгидролазы, веномбина АВ, омпитина и Cl-транспортирующей АТФ-азы. Следует отметить, что вероятность биологической активности соединений **1–6** по отношению к ингибитору арилсульфатсульфотрансферазы незначительно изменяется при повышении константы кислотности соединений (pK_A) с 10.07 до 11.89. Анализ данных показывает (см. рис. 4), что в ряду соединений **5, 3, 6** с ростом pK_A наблюдается повышение расчетного значения биологической активности по отношению к ингибиторам ферментов: глутамилэндопептидазы 2, 2-гидроксимуконат-полуальдегидгидролазы, веномбина АВ, омпитина и Cl-транспортирующей

АТФ-азы. В то время как для соединений **1, 2** наблюдается обратная зависимость.

Из сравнения констант кислотности сульфонамидов **2, 5** (pK_A 11.89 и 11.41 соответственно, табл. 3) и соответствующих производных глицина **13, 14** (см. табл. 2) следует, что появление двухступенчатой диссоциации у производных глицина (первая ступень титрования – COOH-группа, pK_A 8.12 и 8.63 соответственно, вторая ступень – NH-группа, pK_A 11.93 и 11.51 соответственно) оказывает незначительное влияние на величину NH-кислотности этих соединений. Величины вероятности проявления активности (P_a) производных глицина для разных видов биологической активности (см. табл. 2) также сопоставимы с расчетными данными для сульфонамидов (см. табл. 3). Таким образом, появление карбонильного фрагмента (–COOH) в соединениях **13, 14** вследствие гидролиза продуктов алкилирования толуола, тиофена не оказывает существенного влияния на их NH-кислотность. В соединении **15** наблюдается незначительный сдвиг единственной ступени кислотности по сравнению с исходным сульфамидом **6** (с 10,89 до 10,47).

ТАБЛИЦА 3

Биологическая активность сульфонамидов*, рассчитанная в программе PASS

Ингибитор фермента	Проявление/отсутствие бактериологической активности (P_a/P_i)					
	1	2	3	4	5	6
	Константа кислотности (pK_A)					
	10.7	11.89	11.85	10.07	11.41	10.89
глутамилэндопептидазы 2	0.904/0.003	0.926/0.002	0.858/0.005	0.840/0.005	0.775/0.013	0.801/0.010
2-гидроксимуконат- полуальдегидгидролазы	0.902/0.003	0.913/0.003	0.800/0.006	0.761/0.009	0.651/0.015	0.729/0.011
веномбина АВ	0.852/0.004	0.866/0.004	0.735/0.012	0.701/0.016	0.613/0.030	0.658/0.022
арилсульфатсульфотрансферазы	0.845/0.005	0.863/0.004	0.888/0.004	0.871/0.004	0.524/0.029	0.588/0.022
омптина	0.844/0.004	0.865/0.004	0.755/0.013	0.732/0.016	0.676/0.026	0.704/0.020
С1-транспортирующей АТФ-азы	0.777/0.008	0.718/0.013	0.686/0.015	0.638/0.020	0.621/0.022	0.642/0.020

* Номера соединений соответствуют порядковому номеру в табл. 1.

На основании полученных результатов можно предположить, что исследуемые соединения в области pK_A 11.85 и 11.89 будут обладать широким спектром биологической активности в отношении различных видов ингибиторов. Окончательный вывод о биологической активности всех исследуемых соединений можно сделать только на основании экспериментальных данных, полученных на реальных биологических объектах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследовано кислотно-основное поведение соединений, являющихся представителями сульфонамидов и производных глицина с общей формулой $R'SO_2NHCH(R)CCl_3$ и $R'SO_2NHCH(R)COOH$ соответственно, где R' и R – различные заместители. По кривым титрования определены константы диссоциации этих соединений. Проведен компьютерный расчет биологической активности исследованных сульфонамидов и производных глицина с помощью программы PASS. Показано, что кислотность NH-групп исследованных молекул контролируется полярным эффектом заместителей, который оказывает влияние на расчетную величину показателей биологической активности. Оценены метрологические характеристики результатов потенциометрического определения. Установлено влияние заместителей на величину кислотности NH-групп соединений и, как следствие, на прогнозируемые значения биологической активности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Tappe W., Zarfl Ch., Kummer S., Burauel P., Vereecken H., Groeneweg J. Growth-inhibitory effects of sulfonamides at different pH: dissimilar susceptibility patterns of a soil bacterium and a test bacterium used for antibiotic assays // *Chemosphere*. 2008. Vol. 72, No. 5. P. 836–843.
- 2 Almansa C., Bartrolí J., Belloc J., Cavalcanti F. L., Ferrando R., Gómez L. A., Ramis I., Carceller E., Merlos M., García-Rafanell J. New water-soluble sulfonylphosphoramidic acid derivatives of the COX-2 selective inhibitor cimicoxib. A novel approach to sulfonamide prodrugs // *J. Med. Chem.* 2004. Vol. 47, No. 22. P. 5579–5582.
- 3 Левковская Г. Г., Дроздова Т. И., Розенцвейг И. Б., Мирскова А. Н. N-Функционально замещенные имины полихлор(бром)альдегидов и кетонов // *Успехи химии*. 1999. Т. 68, № 7. С. 638–662.
- 4 Никитин А. Я., Козлова Ю. А., Шашина Н. И., Германт О. М., Левковская Г. Г., Кондрашов Е. В., Рудякова Е. В. Оценка инсектицидной и акарицидной активности сульфонамидополихлорэтилированных гетаренов // *Дезинфекц. дело*. 2010. № 3. С. 26–31.
- 5 Никитин А. Я., Козлова Ю. А., Германт О. М., Шашина Н. И., Ляпунов А. В., Левковская Г. Г., Мирскова А. Н. Исследование инсектоакарицидной активности новых химических пестицидов и характера ответа популяции насекомых на хроническое действие яда // *Сибирь-Восток*. 2006. № 6. С. 13–16.
- 6 Филимонов Д. А., Поройков В. В. Прогноз спектра биологической активности органической химии // *Российский хим. журн.* 2006. Т. 50, № 2. С. 66–75.
- 7 Мирскова А. Н., Рудякова Е. В., Розенцвейг И. Б., Ступина А. Г., Левковская Г. Г., Албанов А. И. Синтез N-(арилсульфонил)арилглицинов и их влияние на рост бифидобактерий // *Хим.-фарм. журн.* 2001. Т. 35, № 6. С. 21–24.
- 8 Айзина Ю. А., Левковская Г. Г., Розенцвейг И. Б. Новый подход к синтезу производных фенилметансульфонамида на основе фенил-N-(2,2,2трихлорэтилиден)метансульфонамида // *Журн. орган. химии*. 2012. Т. 48, № 4. С. 479–482.

- 9 Розенцвейг И. Б., Евстафьева И. Т., Левковская Г. Г., Мирскова А. Н., Албанов А. И. 1,1-Бис(арилсульфониламидо)-2,2-дихлорэтаны и N-(1-гидрокси-2,2- дихлорэтил)аренсульфонамиды в реакциях C-амидоалкилирования ароматических соединений // Журн. орган. химии. 2000. Т. 36, № 6. С. 847–849.
- 10 Nedvetskaya G. B., Aizina Yu. A. Prediction of the biological activity of a compound depending on its NH-acidity // Изв. вузов. Прикл. химия и биотехнология. 2021. Т. 11, № 3. Р. 497–501.
- 11 Stepanchikova A. V., Laguni, A. A., Filimonov D. A., Poroikov V. V. Prediction of biological activity spectra for substances: evaluation on the diverse sets of drug-like structures // Curr. Med. Chem. 2003. Vol. 10, No. 3. P. 225–233.
- 12 Lagunin A., Stepanchikova A., Filimonov D., Poroikov V. PASS: prediction of activity spectra for biologically active substances // Bioinformatics. 2000. Vol. 16, No. 8. P. 747–748.