

УДК 544.18

НАПІВЕМПІРИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ СТРУКТУРИ 5-АРИЛСУЛЬФОНІЛ-1,5-ДИФЕНІЛ-1-ПЕНТЕН-3-ОНІВ

Н. Сабат¹, Є. Біла¹, В. Кінжибало², М. Дзіковська¹

¹ Львівський національний університет імені Івана Франка,
вул. Кирила і Мефодія 6, 79005 Львів, Україна

² Інститут низьких температур і структурних досліджень, ПАН,
вул. Окульна 2, 50-422, Вроцлав, Польща
e-mail: ebila@txnet.com

Виконано комп'ютерну оптимізацію молекул 5-арилсульфоніл-1,5-дифеніл-1-пентен-3-онів для з'ясування їхньої реакційної здатності, термодинамічної стабільності та виявлення деяких особливостей перебігу реакції арилсульфонілювання. Проведено рентгеноструктурний аналіз 5-(4-метилфенілсульфоніл)-1,5-дифеніл-1-пентен-3-ону і з'ясовано, що сполука кристалізується з утворенням крипторацемату.

Ключові слова: дибензальацетон, арилсульфонілювання, напівемпіричні обчислення, рентгеноструктурний аналіз, крипторацемат.

Одним із підходів до пошуку перспективних біологічно активних препаратів є поєднання в одній молекулі кількох фармакофорних фрагментів. На основі арилсульфонів сьогодні синтезовано низку біологічно активних сполук, які виявляють специфічну дію на певні ферменти [1]. Серед них є антибіотики [2], цитотоксини [3] тощо. Квантово-хімічні розрахунки дають змогу оцінити стабільність, реакційну здатність таких сполук, а в поєднанні з молекулярним моделюванням – оцінити перспективність структур як рецепторів, ферментів, лінкерів.

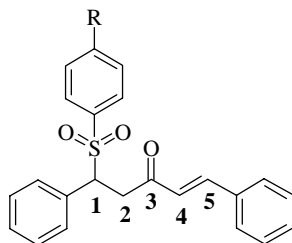
З цього погляду цікавими є халконові фармакофори [4], які містять аренсульфонільні фрагменти, що надають сполукам різні види фармакологічної активності, зокрема, описані нами раніше заміщені 5-арилсульфоніл-1,5-дифеніл-1-пентен-3-они [5, 6].

Обчислення та візуалізацію 5-арилсульфоніл-1,5-дифеніл-1-пентен-3-онів проводили за допомогою таких програмних пакетів, як VASP, HyperChem, WinMoras, VMD, Морас 3Dviewer, RasWin. Програмний пакет VASP з високою точністю дає змогу обчислити багато задач молекулярної динаміки. Оскільки обчислення потребує достатньо часу для підготовки вхідних параметрів та самих обчислень, то використовували також програмні пакети HyperChem та WinMoras, застосовуючи напівемпіричний метод PM3 для розрахунку органічних молекул. Результати, отримані цим методом, є досить близькі до результатів, одержаних за допомогою програмного пакета VASP, однак потребують значно менше часу.

1,5-Дифеніл-5-арилсульфоніл-1-пентен-3-они одержували реакцією арилсульфонілювання дибензальацетону. Раніше у праці [5] з'ясовано, що арилсульфонілювання відбувається лише за одним ненасиченим зв'язком. Зазначено, що арилсульфонілювання за одним реакційним центром зменшує реакційну здатність іншого. Ми дослідили зміну реакційної здатності другого ненасиченого зв'язку після проходження реакції за першим.

У таблиці наведено розподіл зарядів на алкільних атомах карбону (до уваги брали саме ті атоми карбону, які належать до реакційних центрів молекули) та загальну енергію для оцінки стабільності молекул.

Квантово-хімічне обчислення 5-арилсульфоніл-1,5-дифеніл-1-пентен-3-онів



Номер сполуки	R	Заряди на атомах, HyperChem/ WinMopac					σ^+	E, eV
		1	2	3	4	5		
1	H	-0,408	-0,118	0,299	-0,253	0,010	0	5212,2
		-0,4089	-0,1201	0,3001	-0,2601	0,0101		
2	CH ₃	-0,409	-0,119	0,298	-0,270	0,018	-0,17	-5498,1
		-0,4094	-0,1205	0,3010	-0,2692	0,0186		
3	OCH ₃	-0,400	-0,131	0,308	-0,252	0,008	-0,27	-5586,7
		-0,4022	-0,1319	0,3086	-0,2515	0,0092		
4	Cl	-0,401	-0,132	0,307	-0,259	0,013	+0,23	-5196,2
		-0,4016	-0,1330	0,3073	-0,2584	0,0138		
5	Br	-0,402	-0,132	0,307	-0,263	0,015	+0,23	-5179,3
		-0,4026	-0,1330	0,3073	-0,2625	0,0157		
6	NO ₂	-0,394	-0,135	0,305	-0,270	0,018	+0,78	-5398,9
		-0,3944	-0,1351	0,3058	-0,2690	0,0188		
7	NHAc	-0,407	-0,124	0,302	-0,256	0,010	0	-5929,7
		-0,4076	-0,1253	0,3023	-0,2555	0,0103		

Відомо, що природа замісників в ароматичному кільці впливає на хімічні властивості та стабільність сполук, що підтверджено різними значеннями загальної енергії молекул. Досить адекватно вплив замісника в *para*-положенні ароматичного ядра описують константами Гаммета σ^+ . Для розрахованих молекул **1–7** простежується залежність між значеннями цих констант і загальною енергією молекули: чим більше значення константи, тим менша енергія і, відповідно, стабільніша молекула. Наприклад, для сполуки **2** (*n*-Me) значення константи σ^+ становить $-0,17$, енергія $-5498,1$ еВ, а для продукту **3** (*n*-OMe), відповідно, $-0,27$ та $-5586,7$ еВ. Отже, введення більш електрондонорної метоксильної групи ліпше стабілізує молекулу порівняно з метильною.

У разі порівняння розподілу зарядів на атомах карбону у вихідній молекулі дибензальацетону та в одержаних продуктах не спостерігаємо значних відмінностей, які б чітко свідчили про послаблення реакційної здатності подвійного зв'язку. Зазначимо, що введення і донорного (CH₃), і акцепторного замісників (NO₂) веде до однакових змін у розподілі електронної густини на атомах карбону подвійного зв'язку.

З огляду на те, що розподіл електронної густини у продуктах реакції не дає однозначної відповіді на запитання щодо зниження реакційної здатності другого подвійного зв'язку після арилсульфонілювання за першим, ми вирішили вивчити геометрію і структурні особливості продуктів арилсульфонілювання. Адже відомо, що реакційна здатність визначається не лише електронними, а й стеричними ефектами. Можливість впливу стеричних факторів прогнозували попередніми спектральними дослідженнями, які проводили для цих сполук [7]. Для оцінки структурних особливостей виконано оптимізацію молекул, оптимізовані структури показано на рис. 1,2.

Вихідний дибензальацетон має *транс*-конфігурацію подвійних зв'язків, є практично плоскою молекулою, у якій забезпечується максимальне перекриття негібризованих молекулярних орбіталей.

З рис. 1,2 бачимо, що ароматичне ядро арилсульфонільного фрагмента сполук **1–7** знаходиться над площиною стирильної групи (подвійного зв'язку та ароматичного ядра фрагмента вихідної молекули). Розраховано кути між площинами, у яких лежать ці фрагменти. Обчислення засвідчують, що площина ароматичного ядра арилсульфонільного фрагмента та площина, у якій лежить подвійний зв'язок і ароматичне кільце вихідної молекули, є дуже близькими до паралельних, кут між ними становить близько 100°. Обчислена відстань від арилсульфонільного фрагмента до подвійного зв'язку становить приблизно 3,6 Å.

Можна стверджувати, що зниження реакційної здатності подвійного зв'язку у 1-арилсульфоніл-1,5-дифеніл-1-пентен-3-онах **1–7** зумовлене його екрануванням арилсульфонільним фрагментом. Одержаний результат узгоджується з даними авторів [7] щодо дослідження електронних спектрів продуктів арилсульфонілювання бензальацетофенону, які свідчать про наявність π - π -стекінг-взаємодії між ароматичними ядрами арилсульфонільної групи та арильною групою, що зв'язана з карбонільною групою для одержаних раніше 1-арилсульфоніл-1,3-дифеніл-1-пропанонів. Зближення ароматичних ядер, яке необхідне для стекінг-взаємодії, відбувається, на думку авторів, через групу CH₂. Як це видно з рис. 1 та 2, подовження алкільного ланцюга сприяє копланарності ароматичних ядер арилсульфонільної групи та стирильного фрагмента.

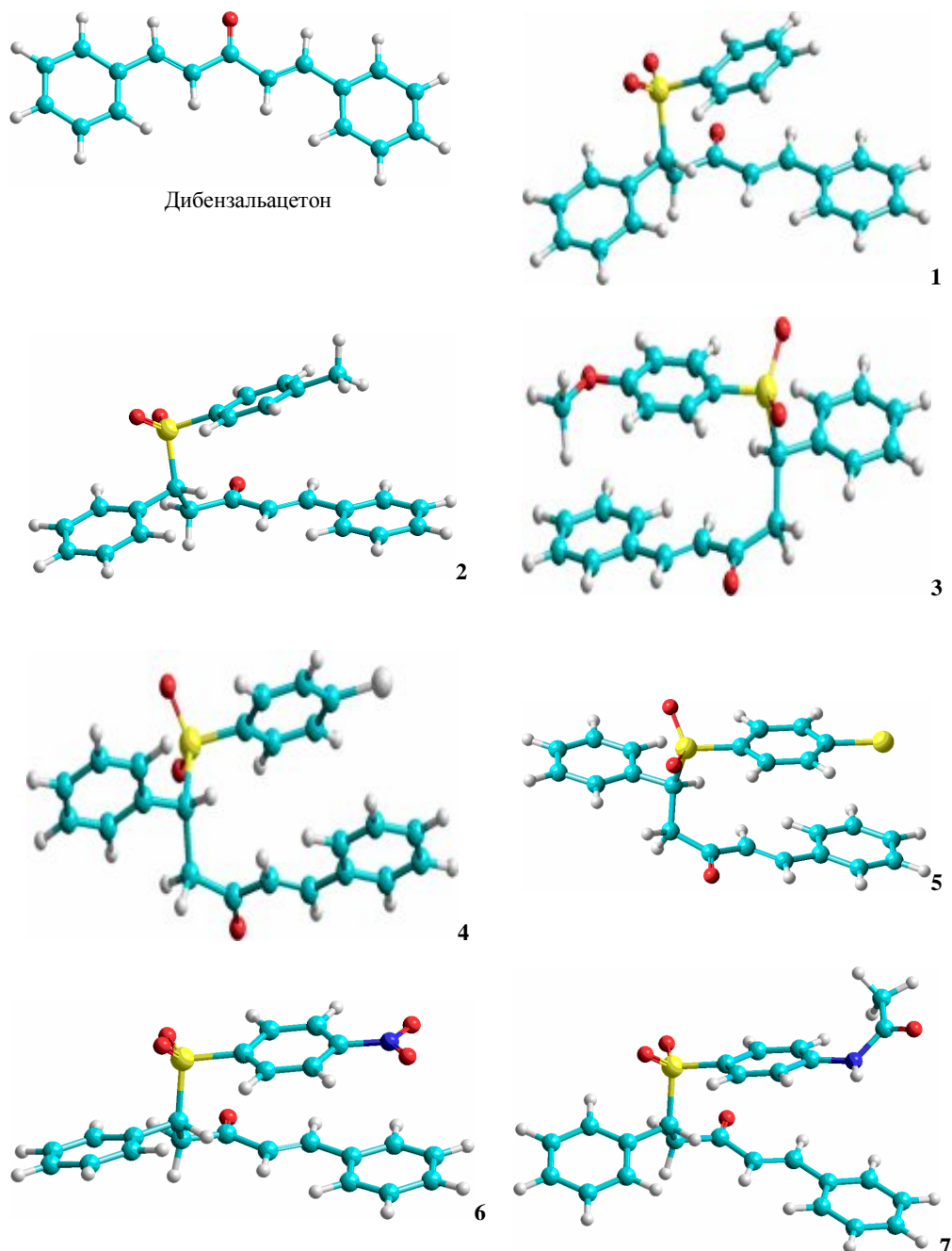


Рис. 1. Оптимізовані в режимі програми NucleusChem просторові структури дибензальацетону та арилсульфонів 1–7.

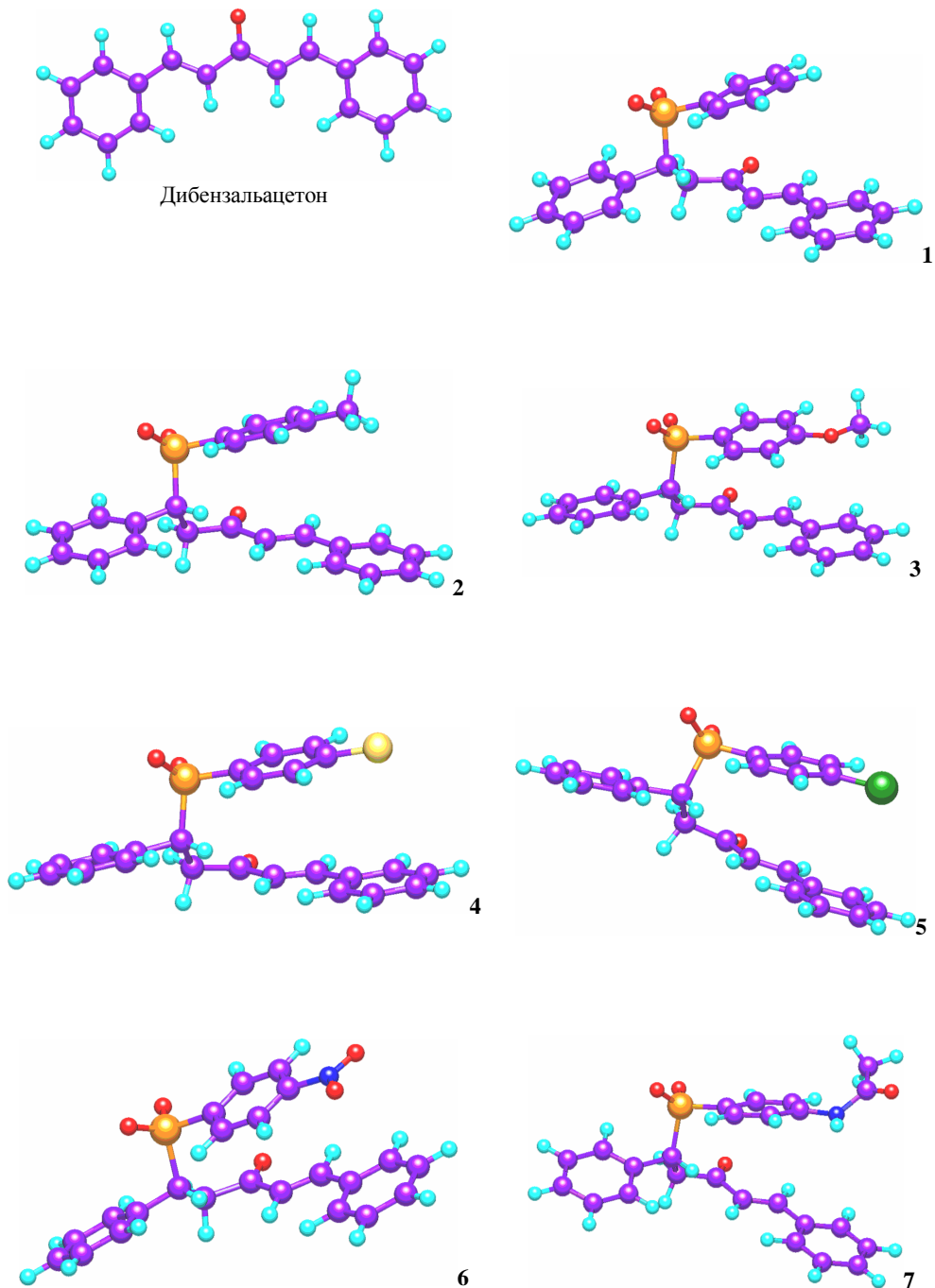


Рис. 2. Оптимізовані в режимі програми WinMoras просторові структури дибензальацетону та арилсульфонів 1–7.

Рентгеноструктурний аналіз 5-(4-метилфенілсульфоніл)-1,5-дифеніл-1-пентен-3-ону **2** виконаний за допомогою програми SHELXS97 (Sheldrick, 1990) з уточненням структури SHELXL97 (Sheldrick, 1997). Сполука кристалізується у нецентросиметричній групі $P2_1$. У незалежній частині об'єднані дві молекули з S і R -хіральними центрами на атомах C2A і C2B, відповідно. На рис. 3 показано одну з двох незалежних молекул. Це відображає дуже рідкісний кристалографічно нестандартний випадок утворення крипторацематів – рацемічних кристалів, у яких енантіомери є кристалографічно незалежні (не пов'язані жодним елементом симетрії). Аналіз кристалографічної бази даних CSD засвідчив, що тільки ~0,1 % рацемічних сполук кристалізують як крипторацемати [8].

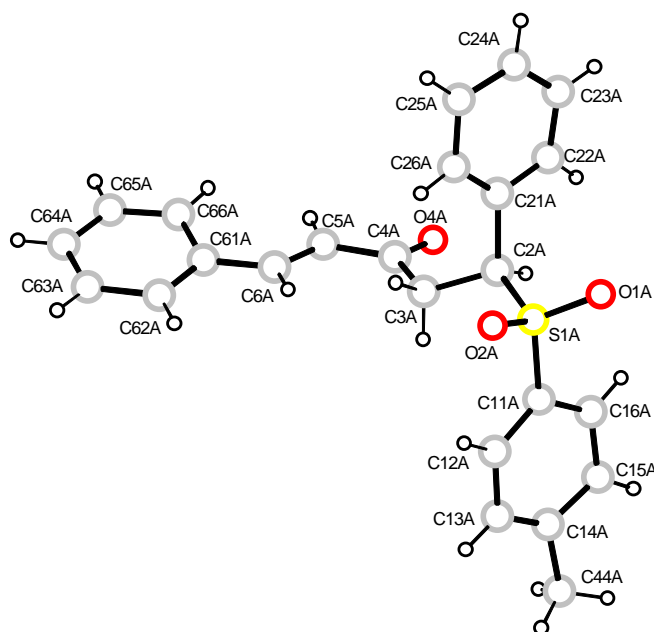


Рис. 3. Кристалічна структура 5-(4-метилфенілсульфоніл)-1,5-дифеніл-1-пентен-3-ону **2**

Не виключено, що саме така подвійна кристалізація рацемічних молекул веде до екранування подвійного зв'язку і суттєвого зниження його реакційної здатності.

1. *Brown T., Holt H., Lee M.* Synthesis of biologically active heterocyclic stilbene and chalcone analogs of // *Heterocyclic Antitumor Antibiotics*. Top. in Heterocyclic Chemistry. Berlin–Heidelberg: Springer. 2006. Vol. 2. P. 1–51.
2. *Kempin U., Hennig L., Knoll D.* et al. Moenomycin A. New chemistry that allows to attach the antibiotic to reporter groups, solid supports, and proteins // *Tetrahedron*. 1997. Vol. 53. N 52. P. 1769–1790.

3. *Ardia R., Rao J.T.* Synthesis and antimicrobial activity of some α,β -unsaturated aromatic ketones // *Asian J. Chem.* 2004. Vol. 16. P. 1194–1196.
4. *Dhar D. N.* The Chemistry of Chalcones and Related Compounds. New York: John Wiley & Sons, 1981. 241 p.
5. *Біла Є. Є.* 5-Арилсульфоніл-1,5-дифеніл-1-пентен-3-они // *Вісн. Львів. ун-ту. Сер. хім.* 2008. Вип. 49. Ч. 2. С. 60–64.
6. *Біла Є. Є., Канустей Г. М., Скоронад М. І.* Арилсульфонілювання халкону та дибензалцетону солями бісарендіазонію та SO_2 // *Вісн. Львів. ун-ту. Сер. хім.* 2009. Вип. 48. Ч. 2. С. 44–47.
7. *Біла Є.* Особливості електронних спектрів 1,3-дифеніл-3-арилсульфо-ніл-1-пропанонів // *Вісн. Львів. ун-ту. Сер. хім.* 2011. Вип. 52. С. 238–243.
8. *Fabian L., Brock C.P.* A list of organic kryptoracemates // *Acta crystallogr. Sect. B.* 2010. Vol. B66. P. 94–103.

SEMI EMPIRICAL STRUCTURAL STUDIES OF 1,5-DIPHENYL-5-ARYLSULPHONYL-1-PENTENE-3-ONES

N. Sabat¹, E. Bila¹, V. Kinzhybal², M. Dzikovska¹

¹*Ivan Franko National University of Lviv,
Kyryla & Mefodiya Str., 6, 79005 Lviv, Ukraine,*

²*Institute of Low Temperature and Structure Research, PAS,
Okólna 2, 50-422, Wrocław, Poland
e-mail: ebila@txnet.com*

Semi-empirical calculations were performed for 1,5-diphenyl-5-arylsulphonyl-1-pentene-3-ones. The computer optimization and simulation was carried out to determine the reactivity possibility, thermodynamic stability and some peculiarities of the reaction. Crystal structure of 5-(4-methylphenylsulfonyl)-1,5-diphenyl-1-pentan-3-one was determined. It belongs to rare class of kryptoracemates.

Key words: dibenzalacetone, arylsulfonylation, semi empirical calculation, X-ray crystallography, kryptoracemate.

Стаття надійшла до редколегії 31.10.2014

Прийнята до друку 30.12.2014