

ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 541.572.6+541.63+547.461.4

ДИПОЛЬНЫЕ МОМЕНТЫ И КОНФОРМАЦИЯ
d,l-n-АЛКОКСИФЕНИЛ-, *d,l-n*-АЛКОКСИБЕНЗИЛЯНТАРНЫХ
 КИСЛОТ И ИХ ИМИДОВ

С. Т. БАРСАМЯН, В. А. ШКУЛЕВ, С. А. АВЕТИСЯН и О. Л. МНДЖОЯН

Институт тонкой органической химии АН Армянской ССР (Ереван)

Поступило 26 III 1970

Определены дипольные моменты *d,l-n*-алкоксифенил-, *d,l-n*-алкоксибензилянтарных кислот и их имидов.

На основании сравнения измеренных и вычисленных дипольных моментов сделано заключение об их вероятной конформации в растворе.

Рис. 5, табл. 2. библиограф. ссылок 9.

Как известно, физиологическая активность соединений зависит и от их пространственного строения.

Из рассматриваемых соединений *n*-алкоксифенил- и *n*-алкоксибензилсукцинимиды являются противосудорожными препаратами, поэтому было интересно определить их наиболее вероятную конформацию в растворе, тем более, что у рассматриваемых соединений наблюдалось изменение физиологической активности при переходе от одного члена гомологического ряда к другому. Для определения возможного пространственного строения указанных соединений был использован метод дипольных моментов [1,2].

Экспериментальная часть

d,l-n-Алкоксифенил- и *d,l-n*-алкоксибензилянтарные кислоты и их имиды получались ранее разработанными методами [3,4,5]. Очистка проводилась многократной перекристаллизацией из 50%-ного этанола, чистота проверялась методом тонкослойной хроматографии на закрепленном слое силикагель (марки СШК)—гипс. Сушились вещества до постоянного веса в вакууме 10^{-4} мм рт. ст. Плотность вещества определялась гидростатическим взвешиванием таблеток в воде с точностью $\pm 2 \cdot 10^{-4}$ г/см³. Таблетки получались пресованием порошков при температурах на 3—5° ниже температуры плавления до получения плавленной гомогенной массы. Показатель преломления растворов определял-

ся рефрактометром Аббе с точностью $\pm 2 \cdot 10^{-4}$, плотность растворов — пикнометром с точностью $\pm 1 \cdot 10^{-4}$ г/см³, диэлектрическая проницаемость растворов с помощью моста ВМ—400 при частоте 800 гц с точностью емкости $\pm 1\%$. Ячейка для растворов с концентрической двухэлектродной системой и термостатирующей рубашкой имела электрическую постоянную емкость 100 пф. Все измерения проводились при температуре $20 \pm 0,05^\circ$. При этом точность определения дипольного момента в растворе составляла при указанной точности измерений плотности и диэлектрической проницаемости $\pm 0,02 D$.

Для каждого вещества готовились пять растворов с весовой долей растворенного вещества от 0,001 до 0,01. Растворителем служил диоксан, подготовленный к диэлектрическим измерениям [6]. При расчете дипольного момента использовалось экстраполяционное уравнение Хальверштадта и Камлера [7]. Молекулярная рефракция для *d,l-n*-алкоксифенил- и *d,l-n*-алкоксибензилянтарных кислот вычислялась из экспериментальных данных, а для их имидов — по методу аддитивности рефракций атомных связей и молекул.

Обсуждение результатов

Полученные значения дипольных моментов без учета атомной поляризации и диоксанового эффекта для *d,l-n*-алкоксифенил- и *d,l-n*-алкоксибензилянтарных кислот, а также их имидов приведены в табл. 1 и 2, из которых видно, что в конденсированном состоянии в гомологических рядах *d,l-n*-алкоксифенил- и *d,l-n*-алкоксибензилянтарных кислот наблюдается уменьшение плотности с увеличением размера заместителя и его разветвлением.

Таблица 1

Химическая формула	μ, D	Уд. вес, г/см ³
<i>n</i> - $\text{ROC}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{COOH})\text{CH}_2\text{COOH}$ (1)		
CH ₃	2,45	1,3720
C ₂ H ₅	2,56	1,3336
C ₃ H ₇	2,57	1,2980
<i>изо</i> -C ₃ H ₇	2,65	1,2580
C ₄ H ₉	2,56	1,2980
C ₅ H ₁₁	2,54	1,2210
<i>n</i> - $\text{ROC}_6\text{H}_4\text{CH}_2(\text{COOH})\text{CH}_2\text{COOH}$ (2)		
CH ₃	2,73	1,2620
C ₂ H ₅	2,91	1,2350
C ₃ H ₇	2,80	1,1650
<i>изо</i> -C ₃ H ₇	2,95	1,1600
C ₄ H ₉	2,86	1,1610
<i>изо</i> -C ₄ H ₉	2,94	1,1580

Таблица 2

Химическая формула	μ, D
$\text{ROC}_6\text{H}_4\text{CHCH}_2\text{CONHCO}$	
CH ₃	2,21
C ₂ H ₅	2,23
C ₃ H ₇	2,25
C ₄ H ₉	2,29
C ₅ H ₁₁	2,24
$\text{ROC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CONHCO}$	
CH ₃	2,07
C ₂ H ₅	2,08
C ₃ H ₇	2,10
C ₄ H ₉	2,05

Определение вероятной конформации проводилось сравнением измеренных и вычисленных дипольных моментов. Расчет дипольного момента проводился по векторно-аддитивной схеме групповых моментов [7]. При вычислении дипольных моментов *d,l*-*n*-алкоксифенил- и *d,l*-*n*-алкоксифенил-янтарных кислот были использованы: момент карбоксильной группы, равный 1,63 *D*, направленный к связи C-COOH под углом 106°, момент метоксигруппы 1,28 *D* — к связи C₆H₅-OCH₃ под углом 72°.

Для определения конформации *d,l*-*n*-алкоксифенил-янтарных кислот дополнительно были определены дипольные моменты *d,l*-фенил-янтарной 1,90 *D* и *d,l*-*n*-нитрофенил-янтарной 4,90 *D*, а также янтарной кислот 2,22 *D*.

Если предположить свободное вращение карбоксильных групп в молекуле *d,l*-фенил-янтарной кислоты, то рассчитанное значение дипольного момента при допущении, равном заселенности молекулярных конформаций по уравнению Уильямса, дает значение дипольного момента 2,21 *D*.

$$\mu = \sqrt{2} \mu_1 \sin \theta,$$

где θ — угол между осью вращения и групповым моментом;

μ_1 — групповой момент карбоксильной группы.

Рассчитанное значение дипольного момента 2,21 *D* соответствует найденному (2,22) для незамещенной янтарной кислоты. При введении заместителя (бензольного кольца) в молекулу янтарной кислоты следовало бы ожидать некоторого увеличения дипольного момента за счет слабого индуктивного эффекта ($-I$) бензольного кольца или, по крайней мере, сохранения значения дипольного момента янтарной кислоты. Однако наблюдается уменьшение дипольного момента у *d,l*-фенил-янтарной кислоты до 1,90 *D*. Такое не очень значительное уменьшение дипольного момента можно объяснить некоторой заторможенностью вращения карбоксильных групп. Исходя из этого предположения, мы попытались определить наиболее вероятную конформацию в растворе.

Разложение полученной величины дипольного момента фенил-янтарной кислоты на групповые моменты карбоксильных групп дает значение угла между ними около 108°.

Направление суммарного дипольного момента *d,l*-фенил-янтарной кислоты было определено, исходя из дипольного момента *d,l*-*n*-нитрофенил-янтарной кислоты. На молекулярной модели были построены наиболее подходящие конформации для *d,l*-фенил-янтарной кислоты и для каждой конформации рассчитывался дипольный момент. Расчет проводился проектированием группового момента на оси координат, начало которых было выбрано в центре бензольного кольца. Наиболее близкое к найденному значению 2,50 *D* соответствует гауш-конформации (рис. 1А). Связь метильной группы с кислородом образует с плоскостью бензольного кольца угол около 72°. При этом группы CH₃- и CH₂-COOH

(остаток янтарной кислоты) находятся по одну сторону бензольного кольца (рис. 3).

Совпадение рассчитанного и найденного значений дипольного момента еще не говорит о наличии только одной конформации, так как наблюдаемая величина дипольного момента может являться суммарным моментом ряда энергетически равноценных или близких по энергии конформаций с соответствующими вкладами в наблюдаемый дипольный момент. Однако приведенную конформацию А можно считать наиболее вероятной. Действительно, из всех возможных конформаций, не являющихся заслоненными, В и С должны быть неустойчивее А. Так, в конформации В, помимо того, что два объемистых заместителя — бензольное кольцо и карбонильная группа, находятся рядом друг с другом, должно наблюдаться также электростатическое отталкивание электроотрицательного атома кислорода карбонильной группы и электродонорного бензольного кольца. Аналогичная картина должна наблюдаться и в конформации С, но здесь, в отличие от В, возможна стабилизация за счет образования водородной связи между двумя карбонильными группами, как в А, где нет никаких факторов, уменьшающих ее устойчивость.

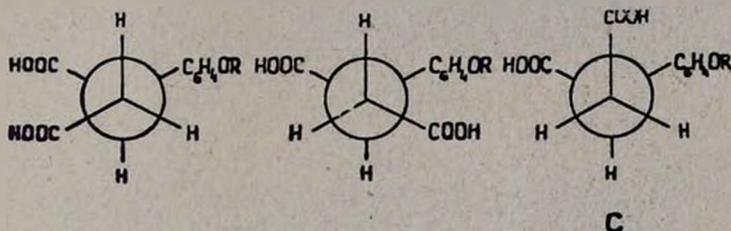


Рис. 1.

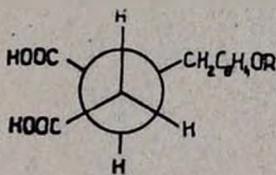


Рис. 2.

Аналогичным образом расчет был проведен и для *n*-алкоксибензил-янтарной кислоты. Вычисленное значение дипольного момента 2,78 *D*, найденное 2,73 *D* получены для гош-конформации (рис. 2). Алкильная группа и остаток янтарной кислоты $\text{CH}(\text{CON})\text{CH}_2\text{COOH}$ находятся по одну сторону бензольного кольца (рис. 1).

Обобщая полученные и имеющиеся данные [8], можно сделать вывод, что наличие объемистого заместителя искривляет остаток янтарной кислоты так, что карбоксильные группы находятся друг относительно друга в гош-форме.

Для *p*-алкоксифенил- и *p*-алкоксибензилсукцинимидов были получены значения дипольных моментов (табл. 2), исходя из которых была определена их конформация. Для сукцинимидного кольца было принято значение $1,54 D$ с направлением дипольного момента в сторону азота [9].

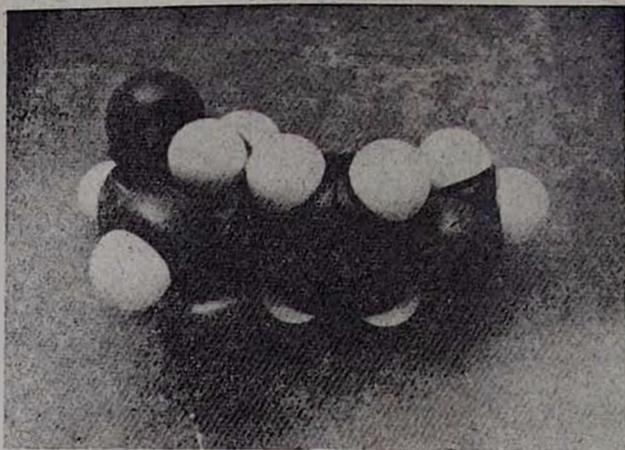


Рис. 3.

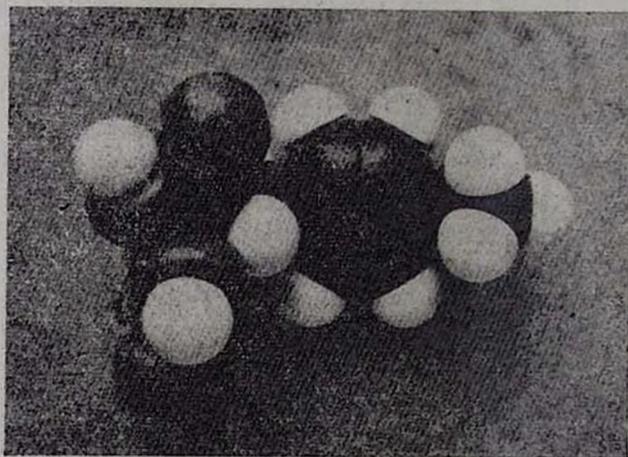


Рис. 4.

Расчет проводился тем же способом, что и для *d,l*-*n*-алкоксифенил- и *d,l*-*n*-алкоксибензилянтарных кислот. Были получены следующие значения: $2,20 D$ для *p*-алкоксифенил- и $208 D$ для алкоксибензилоукцинимида, которые весьма близки к найденным.

Наиболее предпочтительной конформацией для *n*-алкоксифенилсукцинимиды является конформация, в которой азот сукцинимидного цикла лежит приблизительно в плоскости бензольного кольца. При этом алкоксигруппа и группа $-CH_2-CO-$ сукцинимидного цикла лежат по одну сторону бензольного кольца.

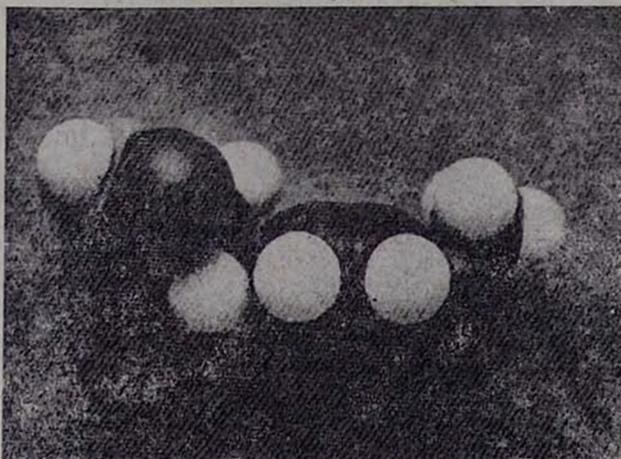


Рис. 5.

Для *n*-алкоксибензилсукцинимиды наиболее предпочтительной является конформация, в которой алкильная группа и сукцинимидный цикл лежат по одну сторону бензольного кольца (рис. 5).

d,l-պ-ԱԼԿՕՔՍԻՖԵՆԻԼ-, *d,l*-պ-ԱԼԿՕՔՍԻՖԵՆԶԻԼՍԱԹԱԹՔՈՒՆԵՐԻ ԵՎ ՆՐԱՆՅԻՄԻՂԵՆԵՐԻ ԿՈՆՖՈՐՄԱՑԻԱ ԵՎ ԴԻՊՈԼ ՄՈՄԵՆՏՆԵՐ

Ս. Տ. ԲԱՐՍԱՄՅԱՆ, Վ. Ս. ՇԿՈՒՅՈՎ, Ս. Ա. ԱՎԵՏԻՍՅԱՆ և Հ. Լ. ՄԵՋՈՅԱՆ

Ա մ փ ո փ ու մ

Ինչպես արդեն հաղորդվել է, պ-ալկօքսիֆենիլ- ու բենզիլսուկցինիմիդներն օժտված են հակացնցումային ազդեցությամբ: Պետք է ենթադրել, որ այդպիսի ազդեցությունը կապված է նաև նրանց մոլեկուլի որոշակի կոնֆորմացիայի առկայության հետ:

Հարցը պարզելու համար դիպուկ մոմենտների եղանակով որոշվել են վերոհիշյալ սուկցինիմիդների ու նրանց համար ելանյութ հանդիսացող սաթաթթուների մոտավոր կոնֆորմացիաները: Փորձերի և հաշվումների տվյալների համաձայն α -ֆենիլ- և α -բենզիլսաթաթթուների մոլեկուլի մեջ պ-մեթօքսի և էտօքսի խմբերի մուտքը մեծացնում է դիպուկ մոմենտը: Ալկօքսի խմբի ակտիվային շղթայի հետագա երկարացման ընթացքում դիպուկ մոմենտների արժեքը փորձի սխալի սահմաններում մնում է մոտավորապես նույնը: պ-Ալկօք-

սիֆենիլ- ու -բենզիլսուկցինիմիդների համար այդ տարբերությունն սկզբից մինչև վերջ գտնվում է փորձի սխալի սահմաններում:

պ-Ալկոքսիֆենիլսուկցինիմիդների համար հավանական կոնֆորմացիան այն է, երբ ցիկլի մեջ գտնվող ազոտն ու բենզոլային օղակը գտնվում են մեկ հարթության վրա, իսկ պ-ալկոքսիբենզիլսուկցինիմիդներին՝ երբ ալկոքսի խումբն ու սուկցինիմիդային օղակը գտնվում են բենզոլային օղակի հարթության միևնույն կողմում:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. N. V. Khromov-BorISOV, M. J. Michelson, Pharm. Rev., 18, 1051 (1968).
2. E. J. Lten, W. D. Kumler, J. Med. Chem., 11, 214 (1968).
3. О. Л. Мнджоян, С. А. Аветисян, Н. Е. Акопян, Изв. АН Арм. ССР, 12, 722 (1966).
4. О. Л. Мнджоян, С. А. Аветисян, Арм. хим. ж., 19, 722 (1966).
5. О. Л. Мнджоян, С. А. Аветисян, Арм. хим. ж., 23, 354 (1970).
6. А. Вайсберг, Э. Проскауэр, Дж. Риббик, Э. Тупс, «Органические растворители». Изд. ИЛ, Москва, 1958, 346.
7. В. И. Минкин, О. А. Осипов, Ю. А. Жданов, «Дипольные моменты в органической химии», Изд. «Химия», Ленинград, 1968.
8. L. EberSON, Acta Chem. Scand., 13, 211 (1959).
9. G. Gewley, J. Chem. Soc., 1936, 45.