

КОНФОРМАЦИЯ СУКЦИНИЛХОЛИНА В РАСТВОРЕ

Р. Л. АВОЯН и Р. С. АВОЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Миджояна
АН Армянской ССР (Ереван)

Поступило 25 I 1972

На основе частот колебаний карбонильных групп ацетилхолина и сукцинилхолина в различных состояниях (кристаллическом, растворенном в вазелиновом масле, воде и этаноле), определенных ИК спектральным анализом, предполагается, что *гош*-конформация и внутримолекулярное расстояние $N^+\cdots N$ в центросимметричных кристаллических смесях сукцинилхолина сохраняются в растворах и дается новая трактовка физиологической активности лекарственного препарата дитилин.

Табл. 1, библиограф. ссылки 19.

Первая обработка данных рентгеновской дифракции производилась в предположении о наличии в бромиде ацетилхолина (АХ) двух форм: «кольчатой» и «вытянутой» [1].

Примечательно, что «кольчатая» форма по «холиновой части» совпадает с мускарином [2,3]. Поэтому естественно было предполагать о двух конформациях АХ в растворе (организме), которые, якобы, ответственны за его мускариновую и никотиновую активность [1]. Повторное кристаллографическое исследование [4], а затем и рентгеноструктурный анализ бромида АХ [5] доказали, что в кристалле имеется только одна, а именно, *гош*-форма молекулы. В подавляющем большинстве холиновых соединений фрагмент $N^+\cdots O$ имеет *гош*-строение. Каковы причины такого, казалось бы «аномального» строения молекул? Внутримолекулярная водородная связь $H_2N-H\cdots O$ исключается в молекулах типа $H_2N^+\cdots O$ [3] и поскольку причины их одинакового строения с молекулами типа $(CH_3)_3N^+\cdots O$ видимо должны быть общими, то *гош*-форма не может быть приписана образованию водородной связи $(N^+)H_2C-H\cdots O$ у последних. Карбонильная группа в молекуле АХ и по положению $N^+\cdots O(CO)$ 4,42 Å [5]) и по тому, что ее отсутствие не изменяет *гош*-строение холина [6] и подобных соединений [3], не может быть причиной *гош*-строения молекул. Оно, по всей вероятности, стабилизируется в основном электростатическим взаимодействием $N^+\cdots O$ (эфирный).

Какова конформация АХ в растворе? Прямых доказательств в пользу двух конформационных модификаций пока не имеется, хотя его никотиновая и мускариновая активность неплохой аргумент в пользу этой точки зрения. Результаты ИК спектрального анализа АХ в этаноле истолковывались как свидетельство образования квазিশестьчленного кольца путем внутримолекулярного ион-дипольного взаимодействия между четвертичным азотом и карбонильной группой [7], что убедительно опровергается другими авторами на основе также ИК спектральных исследований в растворах [8].

ЯМР спектральное исследование в D_2O указывает на преобладание *гош*-строения АХ [9], которое в своей сложной части отличается от формы, имеющейся в кристаллическом состоянии [5].

Сукцинилхолин (СХ) фактически является удвоенным АХ. В перхлоратной [10] и пикратной [11] солях СХ центросимметричен, в йодиде (дитилин) [12,13] собственная симметрия молекулы не сохраняется в кристалле. Во всех структурных определениях группировка $\overset{+}{N}CCO$ имеет *гош*-форму. Курареподобная активность СХ объясняется его строением, аналогичным с декаметонием, и идентичностью расстояний $\overset{+}{N}...\overset{+}{N}$ [14—17].

Однако структурный анализ дает значение 11,82 Å для расстояния $\overset{+}{N}...\overset{+}{N}$ у центросимметричной молекулы [10]* и 7,57 Å, когда центр симметрии не сохраняется в кристалле [12,13]. В растворе у всех сукцинилхолиновых солей оно будет единым. Приведенные расстояния не согласуются с принятым значением ($\sim 14,0$ — $15,0$ Å) расстояния между ближайшими анионными центрами никотиновых холинорецепторов по существующим схемам [14—16].

ИК спектры дитилина и хлорида АХ в таблетках КВг, вазелиновом масле, этаноле и воде получены на спектрометре UR-10. Во всех измерениях использована кювета толщиной 0,005 мм из пластинок KRS-5. Частоты колебаний связи $C=O$ приведены в таблице. Точность определения $\pm 5 \text{ см}^{-1}$. Хотя наши и литературные данные [8] по хлориду АХ в этаноле и воде не совпадают, однако, обратная зависимость частоты от диэлектрической константы среды очевидна.

Таблица
Частоты (в см^{-1}) колебаний карбонильной группы
в хлориде АХ и дитилине

Среда	Хлорид АХ	Дитилин	Диэлектрическая константа
Табл. КВг	1739	1729	—
Вазелиновое масло	1740	1728	—
Этанол	1735	1719	28,6
Вода	1727	1715	81,0

Из таблицы видно, что: а) частота колебаний карбонильной группы в кристалле и вазелиновом масле почти одинакова, б) в этаноле она несколько падает, в) в воде падение частоты наиболее значительно. Изменение частоты колебаний карбонильной группы в полярных растворителях может происходить по двум причинам: либо в результате нового сильного внутримолекулярного взаимодействия, либо вследствие образования связей (в частности водородных), с молекулами растворителей (в обоих случаях с участием карбонильной группы). В первом случае кар-

* Вычислено по координатам атомов.

бонильная группа, будучи «занятой», не подверглась бы существенному влиянию растворителей и ее частота почти не зависела бы от полярности растворителей. Обратная зависимость частоты от полярности растворителей говорит о вероятном образовании межмолекулярной водородной связи типа $\text{>C=O} \cdots \text{H-OH}$ и $\text{>C=O} \cdots \text{H-OC}_2\text{H}_5$ [8]. Следова-

тельно, расстояние $\text{N}^+ \cdots \text{N}^+ \sim 12,0 \text{ \AA}$ в centrosимметричных кристаллических структурах СХ [10, 11] сохранится и в растворах. Очевидно также, что у всех холиновых и бис-холиновых соединений *гош*-форма, по меньшей мере, доминирует в растворе, поэтому выводы, основанные на их линейном строении [14—16], необходимо пересмотреть.

Итак, форма ацетилхолиновых фрагментов СХ при переходе последнего из кристаллического состояния в раствор вероятно сохраняется, и поэтому возбуждающий (ацетилхолиновый) порог дитилина и последующий нервно-мышечный блок [14, 17] можно объяснить тем, что сначала СХ одним своим концом взаимодействует с холинорецепторами (по типу АХ) так, что второй конец не мешает прохождению ионов Na^+ , K^+ и т. д. через постояннооткрытые поры, а в последующий момент вторая катионная головка взаимодействует со вторым по близости анионным центром рецептора, плотно закрывая эти поры [18].

Вывод относительно сохранения кристаллической *гош*-конформации в растворах холиновых соединений подтверждается и тем, что максимальная блокирующая активность у дихолиновых эфиров дикарбоновых кислот проявляется при межчетвертичной цепи с 10, 11 членами, тогда как у полиметониевых соединений — с 9, 10 [14]. Наши расчеты длин межчетвертичных цепей, основанные на экспериментальных данных [5, 6, 10—13] и стандартных геометрических параметрах [19], дают для этих двух классов молекул разницу не меньше 1,7 Å.

ՍՈՒԿՑԻՆԻԼԵՈՒԻՆԻ ԿՈՆՖՈՐՄԱՑԻԱՆ ԼՈՒԾՈՒՅԹՈՒՄ

Հ. Լ. ԱՎՈՅԱՆ և Ռ. Ս. ԱՎՈՅԱՆ

Տարբեր վիճակներում (բյուրեղական, լուծված վազելինային յուղում, շրրում և էթանոլում) ացետիլխոլինի և սուկցինիլխոլինի կարբոնիլային խմբերի տատանման հաճախությունների օգնությամբ, որոնք որոշված են ինֆրակարմիր սպեկտրոսկոպիայի միջոցով, եզրակացվում է, որ սուկցինիլխոլինի՝ ցենտրոսիմետրիկ բյուրեղական աղերում ներմուկեկուլյար $\text{N}^+ \cdots \text{N}^+$ հեռավորությունը և զոշ-կոնֆորմացիան պահպանվում են լուծույթներում և տրվում է դիթիլին դեղանյութի ֆիզիոլոգիական ակտիվության նոր բացատրություն:

THE CONFORMATION OF SUCCINYLCHOLINE IN SOLUTION

H. L. AVOYAN and R. S. AVOYAN

On the basis of the band frequencies of the carbonyl groups determined by IR spectral analysis in acetylcholine and succinylcholine in various states (crystalline, dissolved in vaseline oil, water and ethanol), the authors assume that the gauche conformation remain unchanged in solutions. A new interpretation for the physiological activity of the diti-line drug is given.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. H. Sörum, *Acta Chem. Scand.*, **13**, 345 (1959).
2. F. Jellinek, *Acta Cryst.*, **10**, 277 (1957).
3. M. Sundaralingam, *Nature*, **217**, 35 (1968).
4. J. D. Dunitz, *Acta Chem. Scand.*, **17**, 1471 (1963).
5. F. G. Canepa, P. Paullug, H. Sörum, *Nature*, **210**, 907 (1966).
6. M. E. Senko, D. H. Templeton, *Acta Cryst.*, **13**, 281 (1960).
7. J. H. Fellman, T. S. Fujita, *Biochim. Biophys. Acta*, **56**, 227 (1962).
8. F. G. Canepa, E. F. Mooney, *Nature*, **207**, 78 (1965).
9. C. C. J. Culvenor, N. S. Ham, *Chem. Commun.*, **1966**, 537.
10. B. Jensen, *Acta Chem. Scand.*, **25**, 3388 (1971).
11. B. Jensen, *Acta Chem. Scand.*, **22**, 2035 (1968).
12. Р. Л. Авоян, О. Л. Мнджоян, *Арм. хим. ж.*, **22**, 574 (1969); А. Л. Мнджоян, Р. Л. Авоян, А. А. Аветисян, Э. Г. Арутюнян, *Арм. хим. ж.*, **25**, 710 (1972).
13. B. Jensen, *Acta Chem. Scand.*, **24**, 2517 (1970).
14. М. Я. Михельсон, Э. В. Зеймаль, *Ацетилхолин*, Изд. Наука, Л., 1970.
15. N. V. Khromov-Borisov, M. J. Michelson, *Pharmacol. Rev.*, **18**, 3, 1051 (1966).
16. Д. А. Харкевич, *Фармакология курареподобных соединений*. Изд. Медицина, М., 1969.
17. Дитилин и опыт его клинического применения, Под ред. А. Л. Мнджояна, Изд. АН Арм. ССР, Ереван, 1957.
18. Р. Л. Авоян, А. А. Аветисян, Э. Р. Аракелова, *Бюлог. ж. Армянск.*, **25**, 4, 11 (1972).
19. L. Pauling, *Nature of Chemical Bond*, 3rd Ed., 1960.