

ОБЩАЯ И ФИЗИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 539.26+547.292.26+541.69

КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ И МОЛЕКУЛЯРНАЯ СТРУКТУРЫ
 ГИДРОБРОМИДА β -ДИЭТИЛАМИНОЭТИЛОВОГО ЭФИРА
 ДИФЕНИЛУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

Э. Р. АРАКЕЛОВА, Г. Г. АЛЕКСАНДРОВ и Ю. Т. СТРУЧКОВ

Ереванский отдел органического синтеза ВНИИ «ИРЕА»
 Институт элементоорганических соединений АН СССР, Москва

Поступило 22 II 1978

Структура $C_{20}H_{26}NO_2HBr$ —аналога лекарственного препарата, известного в медицине под названием спазмолитина [1], определена из трехмерных рядов Паттерсона и Фурье и уточнена методом наименьших квадратов в изотропном, анизотропном для Br блочно-диагональном приближении с весами по Крукшенку [2] до $R=0.102$. Кристаллы моноклинные, пространственная группа Cc , $a=8.394$ (6), $b=32.10$ (3), $c=7.428$ (5) Å, $\beta=93.06$ (7)°, $Z=4$. Атом азота, как и в ранее исследованных [3, 4] холинолитических препаратах, имеет тетраэдрическую координацию и связан с Br водородной связью $N-H \cdots Br$ длиной 3,25 Å.

Рис. 2, табл. 3, библиограф. ссылки 13.

Гидрохлорид β -диэтиламиноэтилового эфира дифенилуксусной кислоты $(C_6H_5)_2CHCOO(CH_2)_2N(C_2H_5)_2HCl$ —спазмолитин, является родоначальником синтетических холинолитических препаратов, построенных по типу ацетилхолина. Он обладает ярко выраженной никотиновой холинолитической активностью [5]. Спазмолитин содержит $N-C-S-O-C-S$ фрагмент ацетилхолина. Однако исследования в ряду гомологов

||
 O

спазмолитина показали, что сильные холинолитики представляют производные аминопропиловых эфиров, а не аминоэтиловых. В частности, диэтиламинопропиловый эфир дифенилуксусной кислоты—арпенал, обладает гораздо более высокой никотинолитической активностью, чем спазмолитин [5]. Исследование структуры гидробромидного аналога спазмолитина и сопоставление с ранее исследованным гидробромидным аналогом арпенала выявил нижние пределы конформационного варьирования взаимного расположения анионной и эстерофильной групп холинорецепторов.

Экспериментальная часть и расшифровка структуры

Параметры элементарной ячейки, полученные методом качания и фотографирования обратной решетки, уточнялись на 4-кружном дифрактометре Хилгер-Уоттс (λ Cu, $K\alpha$, графитовый монохроматор).

$$\begin{aligned} a &= 8,394 \pm 0,006 \text{ \AA} & d &= 1,167 \text{ з/см}^3 \\ b &= 32,10 \pm 0,03 \text{ \AA} & V &= 1998,60 \text{ \AA}^3 \\ c &= 7,428 \pm 0,005 \text{ \AA} & M &= 391,33 \\ \beta &= 93,06 \pm 0,07^\circ & Z &= 4, \text{ пр. пр. Сс} \end{aligned}$$

Систематические погасания указывают на пространственные группы Сс и С2/с. Однако наличие пьезоэффекта привело к группе Сс. Интенсивности 1167 отражений измерены в интервале

$$0,031 \leq \frac{\sin \theta}{\lambda} \leq 0,544$$

Обработка экспериментальных данных проведена по методике [6]. Поглощение не учтено. Координаты атома Вг найдены из трехмерной функции Паттерсона. Методом последовательных приближений синтеза электронной плотности локализованы все неводородные атомы. Уточнение структуры проведено методом наименьших квадратов в изотропном приближении для всех неводородных атомов и анизотропном для Вг по программе Рентген-75 [7]. Окончательный R-фактор 0,102. Окончательные координаты атомов и тепловые поправки приведены в табл. 1. Углеродные атомы бензольных колец в пара- и мета-положениях, а также углеродные атомы метильных групп С(18), С(20) имеют высокие тепловые параметры.

Геометрия молекулы показана на рис. 1 в проекции 001. Длины связей и величины валентных углов со стандартными отклонениями приведены в табл. 2, уравнения плоскостей даны в табл. 3. Упаковка молекулы показана на рис. 2.

Геометрические параметры молекулы близки к стандартным. Средние длины связей в бензольных кольцах, 1,388 и 1,376 А, согласуются в пределах ошибки с таковыми в кристаллическом бензоле [8], С—С ординарные 1,55, С(14)—О(2) 1,34, С—О (при эф.) 1,44, С=О 1,23 А также близки к стандартным значениям [9]. Некоторое удлинение связей N—С (средняя длина 1,52 А) от обычной простой (1,47 А), возможно, объясняется делокализацией положительного заряда, а укорочение связи С(1)—С(2) и удлинение С(1)—С(8) являются результатом внутримолекулярного взаимодействия карбонильной группы с атомами С(2) и С(8) бензольных колец.

Средние углы в бензольных кольцах при алифатических углеродах, а также углы CNC согласуются со стандартными значениями. Конформация молекулы в кристалле представлена пятью плоскими фрагмен-

тами C(2)—C(7), C(8)—C(13), C(1) (C(14) O(1) O(2), O(2) C(15) C(16) N, C(16) C(17) C(19).

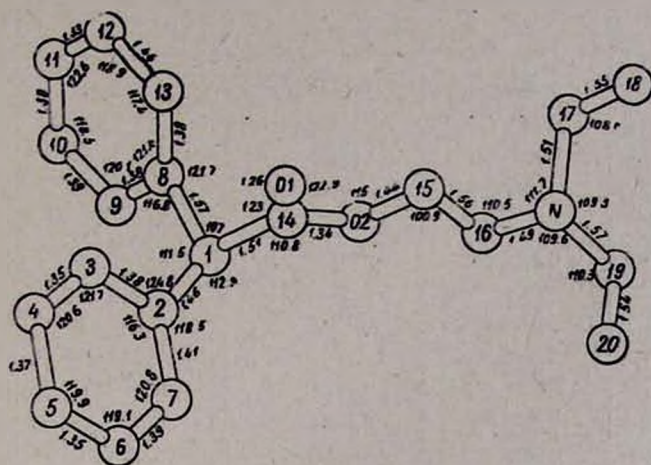


Рис. 1. Геометрия катнона.

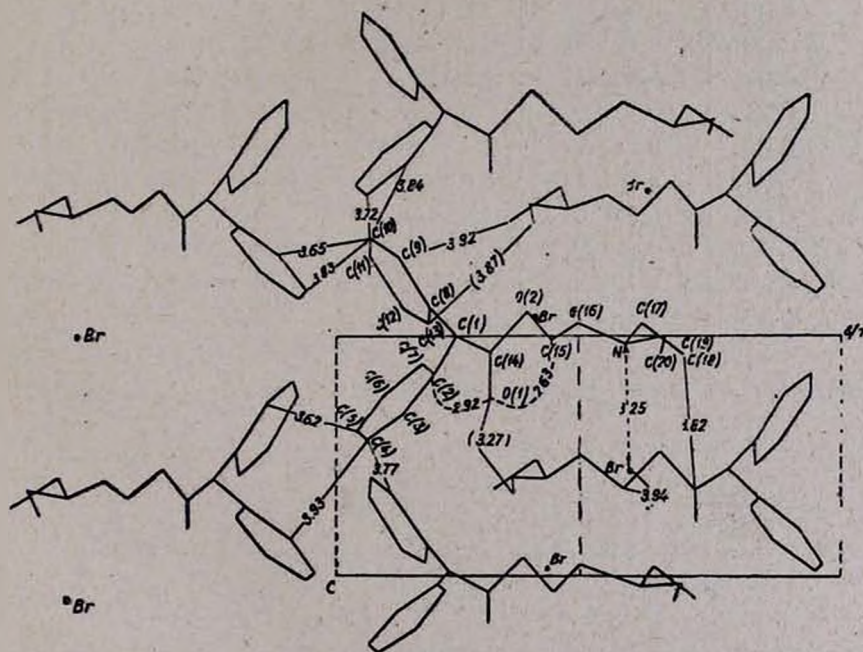


Рис. 2. Проекция структуры на плоскость BC.

Атом азота с заместителями образует катионную головку, обладающую симметрией тетраэдра. Средний угол CNC составляет $110^{\circ}03'$. Азот отклонен от плоскости (V) на 0,48 Å, в ту же сторону отклонен Br на 3,73 Å. Расстояние N...Br 3,25 Å свидетельствует о наличии водородной связи N—H...Br перпендикулярной плоскости (V).

Таблица 1

Координаты атомов и температурные факторы

Атом	x	y	z	$B_{\text{до}}, \text{\AA}$
O (1)	0,450 (2)	0,1452 (6)	0,259 (3)	7,7
O (2)	0,524 (1)	0,1821 (3)	0,019 (2)	3,4
N	0,499 (2)	0,2953 (4)	0,065 (2)	3,2
C (1)	0,584 (2)	0,1106 (6)	0,016 (2)	5,5
C (2)	0,676 (2)	0,0832 (5)	0,138 (2)	3,9
C (3)	0,613 (2)	0,0513 (7)	0,237 (3)	5,9
C (4)	0,704 (2)	0,0237 (7)	0,355 (3)	6,3
C (5)	0,866 (3)	0,0339 (9)	0,359 (4)	7,5
C (6)	0,933 (3)	0,0670 (8)	0,291 (4)	7,4
C (7)	0,841 (3)	0,0909 (7)	0,169 (3)	6,5
C (8)	0,446 (2)	0,0865 (6)	-0,090 (2)	4,3
C (9)	0,484 (3)	0,0663 (7)	-0,245 (3)	5,5
C (10)	0,370 (4)	0,0421 (9)	-0,340 (4)	8,5
C (11)	0,215 (4)	0,0417 (11)	-0,283 (5)	9,9
C (12)	0,175 (4)	0,0601 (9)	-0,130 (5)	9,2
C (13)	0,292 (3)	0,0867 (9)	-0,033 (4)	7,9
C (14)	0,509 (2)	0,1466 (5)	0,111 (2)	3,8
C (15)	0,458 (2)	0,2185 (6)	0,101 (3)	4,2
C (16)	0,545 (2)	0,2535 (5)	-0,002 (2)	3,5
C (17)	0,325 (2)	0,3064 (6)	-0,008 (3)	5,2
C (18)	0,261 (3)	0,3440 (9)	0,095 (4)	7,7
C (19)	0,613 (2)	0,3287 (5)	0,009 (2)	4,1
C (20)	0,774 (3)	0,3232 (8)	0,118 (3)	6,9
Br	0,4937 (6)	0,2922 (1)	0,5025 (6)	—

Анизотропные температурные параметры $B_{ij} \times 10^3$ для атома Br

$$T = \exp [-(B_{11}h^2 + B_{22}k^2 + B_{33}l^2 + B_{12}hk + B_{13}hl + B_{23}kl)]$$

Атом	B_{11}	B_{22}	B_{33}	B_{12}	B_{13}	B_{23}
Br	2220	130	1330	60	450	20

Положительный заряд, вероятно, в основном сосредоточен на водороде связи N—H [10]. Атомы C (18), C (20) отклонены от этой плоскости на 0,77 и 0,75 Å в ту же сторону, что азот и водород. Кислотная часть молекулы содержит бензольные кольца, двугранный угол между которыми $82^\circ 04'$, т. е. они минимально сопряжены. Ацетоксигруппа C (1) C (14) O (1) O (2) плоская. Углы между плоскостями бензольных колец (I) и (II) с ней составляют соответственно $107^\circ 36'$ и $73^\circ 42'$. Торсионный угол C (2) C (1) C (14) O (1) составляет $26^\circ 42'$, а

Таблица 2

Длины связей d (А) в валентные углы ω (град)

Связь	d	Угол	ω
C (1)—C (8)	1,57 (2)	C (1)—C (2)—C (3)	124,8 (1,7)
C (1)—C (2)	1,46 (2)	C (1)—C (8)—C (9)	116,8 (1,7)
C (2)—C (3)	1,38 (3)	C (1)—C (8)—C (13)	121,7 (1,9)
C (3)—C (4)	1,35 (3)	C (1)—C (2)—C (7)	118,5 (1,6)
C (4)—C (5)	1,37 (4)	C (2)—C (3)—C (4)	121,7 (2,0)
C (5)—C (6)	1,35 (3)	C (3)—C (4)—C (5)	120,6 (2,3)
C (6)—C (7)	1,39 (3)	C (4)—C (5)—C (6)	119,9 (2,5)
C (7)—C (2)	1,41 (3)	C (5)—C (6)—C (7)	119,1 (2,4)
C (8)—C (9)	1,38 (3)	C (6)—C (7)—C (2)	120,8 (2,1)
C (9)—C (10)	1,39 (4)	C (7)—C (2)—C (3)	116,3 (1,7)
C (10)—C (11)	1,39 (5)	C (8)—C (9)—C (10)	120,1 (2,3)
C (11)—C (12)	1,33 (5)	C (9)—C (10)—C (11)	118,5 (2,9)
C (12)—C (13)	1,46 (4)	C (10)—C (11)—C (12)	122,6 (3,2)
C (13)—C (8)	1,38 (3)	C (11)—C (12)—C (13)	118,9 (3,0)
C (1)—C (14)	1,51 (2)	C (12)—C (13)—C (8)	117,3 (2,6)
C (14)—O (1)	1,23 (2)	C (13)—C (8)—C (9)	121,4 (2,0)
C (14)—O (2)	1,34 (2)	C (2)—C (1)—C (8)	111,5 (1,5)
O (2)—C (15)	1,44 (2)	C (8)—C (1)—C (14)	107,0 (1,4)
C (15)—C (16)	1,56 (2)	C (2)—C (1)—C (14)	112,9 (1,5)
C (16)—N	1,49 (2)	C (1)—C (14)—O (1)	126,0 (1,7)
N—C (17)	1,51 (2)	O (1)—C (14)—O (2)	122,9 (1,7)
C (17)—C (18)	1,55 (3)	C (1)—C (14)—O (2)	110,8 (1,4)
N—C (19)	1,57 (2)	C (14)—O (2)—C (15)	115,1 (1,3)
C (19)—C (20)	1,54 (3)	O (2)—C (15)—C (16)	119,8 (1,4)
		C (15)—C (16)—N	110,5 (1,4)
		C (16)—N—C (17)	111,7 (1,3)
		C (16)—N—C (19)	109,6 (1,2)
		C (17)—N—C (19)	109,3 (1,2)
		N—C (17)—C (18)	108,6 (1,5)
		N—C (19)—C (20)	110,3 (1,7)

C (8) C (1) C (14) O (1) — $20^\circ 46'$. Плоскости (I), (II) с (IV) и (V) образуют углы $124^\circ 16'$, $69^\circ 34'$ и $55^\circ 45'$, $137^\circ 48'$. N—C—C—O—C—C

||
O

фрагмент не плоский. Угол между плоскостями C (1) C (14) O (1) O (2) и C (15) C (16) N составляет $19^\circ 18'$, что указывает на скрученность фрагмента, в результате чего карбонильный кислород O (1) и C (15) сближены до расстояния 2,63 А. Атомы N и O (1) отклонены от плоскости атомов C (1) C (14) O (1) O (2) C (15) C (16) N на 0,11 А в одну сторону, а эфирный кислород O (2) в другую на 0,15 А. Катионная

головка молекулы посредством связей $O(2)-C(15)$ и $C(15)-C(16)$ сочленена с кислотной частью. Торсионный угол $C(14) O(2) C(15) C(16) = 18^\circ 03'$, а поворот вокруг связи $C(15)-C(16)$ фрагмента $NC(15) C(16) O(2)$ очень мал. Торсионный угол $NC(15) C(16) O(2) = 2^\circ 09'$, что приводит к удалению эфирного кислорода от азота на 3,64 Å, в отличие от ацетилхолина, мускарина, где фрагмент $NCCO$ имеет гош-строение и соответствующее расстояние составляет 3–3,2 Å [11, 12].

В исследованном соединении $\overset{+}{H}(N)$ и $O(1)$ находятся по одну сторону от плоскости метиленовых групп, окружающих азот, что облегчает контакт с никотиновыми холинорецепторами (ХР).

Таблица 3

Уравнения плоских фрагментов молекулы и отклонения атомов от плоскостей, (Å)

Плоскость (I): $C(2)-C(7)$

$$-1,855x + 25,715y - 4,399z = 1,785$$

$C(2)$ 0,025, $C(3)$ -0,012, $C(4)$ 0,014, $C(5)$ -0,029, $C(6)$ 0,04, $C(7)$ -0,037

Плоскость (II): $C(8)-C(13)$

$$-1,818x + 20,230y + 5,616z = 1,253$$

$C(8)$ 0,026, $C(9)$ -0,003, $C(10)$ -0,044, $C(11)$ 0,067,

$C(12)$ -0,043, $C(13)$ -0,003

Плоскость (III): $C(1), C(14), O(1), O(2)$

$$7,246x + 5,981y + 3,138z = 4,936$$

$C(1)$ -0,007, $C(14)$ 0,025, $O(1)$ -0,010, $O(2)$ -0,008

Плоскость (IV): $O(2), C(15), C(16), N$

$$6,029x - 0,704y + 4,873z = 3,110$$

$O(2)$ -0,011, $C(15)$ 0,009, $C(16)$ 0,013, N -0,011

Плоскость (V): $C(16), C(17), C(19)$

$$0,389x + 0,702y - 7,426z = 0,404$$

$C(16)$ 0,00, $C(17)$ 0,00, $C(19)$ 0,00, N -0,43, Br -3,73, $C(18)$ -0,77,

$C(20)$ -0,75, $O(1)$ -2,05.

Холинолитические препараты образуют с ХР более прочную связь по сравнению с холиномиметиками, по-видимому, за счет дополнительных контактов с неспецифическими участками ХР, блокирующими постсинаптические поры [13]. В спазмолитине содержится $N-C-C-O-C-C$ фрагмент ацетилхолина. Однако расстояния



$\overset{+}{H}(N) \dots O(1)$ 4,86 и $\overset{+}{H}(N) \dots O(2)$ 3,88 Å в спазмолитине короче соответствующих расстояний в ацетилхолине ($CH_3(N) \dots O(CO)$ 5,6 и 4,5 Å [11]), а также ~на 1,3 Å короче, чем в гидробромидном аналоге арпенала (6,15 и 5,03 Å) [3].

При взаимодействии с ХР молекула должна конформационно перестроиться наиболее выгодно в смысле комплементарного соответствия

ее активных групп и ХР. Взаимодействие катионной головки с анионным пунктом ХР произойдет через атом водорода при азоте. Молекуле спазмолитина придется значительно деформироваться, чтобы не нарушалось соответствие с эстерофильной частью ХР, обеспечивающей прочность комплексообразования.

Большая холинолитическая активность арпенала по сравнению с спазмолитином, по-видимому, объясняется сходством взаимного расположения атомов водорода аминных азотов и атомов кислорода сложноэфирных групп со взаимным расположением катионной головки и атомов кислорода в молекуле ацетилхолина при взаимодействии с никотиновыми холинорецепторами.

**ԴԻՖԵՆԻԼԱՄԵԱԹԻԼԻ β -ԴԻԷԹԻԼԱՄԻՆԱԷԹԻԼԻ ԷՍԹԵՐԻ
ՀԻԴՐՈԲՐՈՄԻԴԻ ԲՅՈՒՐԵՂԱԿԱՆ ԵՎ ՄՈԼԵԿՈԼԻՅԱՐ ԿԱՌՈՒՑՎԱԾՔԸ**

Է. Բ. ԱՐԱԿԵԼՈՎԱ, Գ. Գ. ԱԼԵԿՍԱՆԴՐՈՎ և Յու. Տ. ՍՏՐՈՒՉԿՈՎ

Իրականացվել է դիֆենիլածխաթթվի β -դիէթիլամինաէթիլի հիդրոբրոմիդի՝ սպայվմոլիտին դեղանյութին համանուն ռենտգենոկառուցվածքային հետազոտություն: Միացության բյուրեղական ցանցը մոնոկլինիկ է, տարածական խումբը Cc է: Կառուցվածքը որոշված է Պատերսոնի և Ֆուրյեի եռաչափ շարքերից և ճշտված է ամենափոքր քառակուսիների մեթոդով իզոտրոպ, անիզոտրոպ Br համար աղյուս-անկյունագծային մոտավորությամբ մինչև $R=0,102$: Համեմատելով ացետիլխոլինի և արֆենալի կառուցվածքների հետ՝ բացատրվում է ֆիզիոլոգիական ակտիվության բնույթը:

**CRYSTAL AND MOLECULAR STRUCTURE OF
 β -DIETHYLAMINOETHYL DIPHENYLACETATE HYDROBROMIDE**

E. R. ARAKELOVA, G. G. ALEXANDROV and U. T. STRUCHKOV

The crystal structure of β -diethylaminoethyl diphenylacetate hydrobromide was determined by the Patterson and Fourier methods from three-dimensional X-ray counter data. The material crystallizes in the monoclinic space group Cc with four molecules in the unit cell. The cell dimensions are $a = 8.394$ Å, $b = 32.10$ Å, $c = 7.428$ Å, $\beta = 93.06^\circ$.

The structure was determined by the block-diagonal least-square method to a value of $R = 0.102$. The crystal structure has been solved as a part of program on the correlation between molecular configuration and pharmacological activity. The nature of the pharmacological activity of the compound was explained by comparing its structure with those of acetylcholine and arpenal.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. R. Miesher, K. Hoffmann, *Helv. Chim. Acta*, **24**, 458 (1941).
2. D. W. J. Cruickshank, "Computing Methods and the Phase Problem in X-ray Analysis". Paper 6, Oxford, 1961.
3. Р. Л. Авоян, Э. Р. Аракелова, А. А. Аветисян, Э. Г. Арутюнян, *Арм. хим. ж.*, **25**, 702 (1972).
4. Р. Л. Авоян, Э. Р. Аракелова, Э. Г. Арутюнян, *Арм. хим. ж.*, **26**, 713 (1973).
5. «Арпенал и опыт его клинического применения», под ред. А. Л. Мнджояна, Изд. АН Арм. ССР, Ереван, 1969.
6. Н. Г. Бокий, Ю. Т. Стручков, Д. Н. Кравцов, Е. М. Рохлина, *ЖСХ*, **14**, 291 (1973).
7. В. И. Андрианов, Э. Ш. Сафина, Б. Л. Тарнопольский, «Рентген-75». Автоматизированная система программы для расшифровки структур кристаллов, ОИХФ АН СССР, 6 1975.
8. E. G. Cox, D. W. J. Cruickshank et al., *Proc. Roy. Soc., A*, **247**, 1 (1958).
9. L. Pauling, *Nature of the Chemical Bond*, Cornell University Press, 3d edition, 1960.
10. B. Pullman, Ph. Courrière, F. L. Coubetts, *Molecular Pharmacology*, **7**, 397 (1971).
11. E. G. Saper, P. Pauling, H. Sorum, *Nature*, **210**, 907 (1966).
12. F. Jellinek, *Acta Cryst.*, **10**, 277 (1957).
13. Р. Л. Авоян, А. А. Аветисян, Э. Р. Аракелова, *Биол. ж. Армении*, **25**, 11 (1972).