- 10. М. А. Тейтельбойм, Л. Б. Романович, В. И. Веденеев, Второе всесоюзи. совещ. по газовой инистике, Тезисы докладов, Ереван, 1978, стр. 48.
- 11. В. Н. Кондратьев, Константы скорости газофазных реакций, Изд. «Наука», М., 1970.
- 12. R. R. Baldwin, R. W. Walker, D. H. Langford, Trans. Faraday Soc., 65, 792 (1969).
- 13. P. C. P. Cubbon, Progress in Reaction Kinetics, 5, 29 (1970).
- 14. А. Б. Налбандян, Кнн. н квт., 21, 108 (1980).
- 15. J. A. Kerr, Chem. Rev., 66, 465 (1966).
- 16. Н. С. Еникололян, ЖФХ, 30 769 (1956).

Армянский химический журнал, т. 37, № 3, стр. 144—150 (1984 г.)

УДК 539.26+547.624.26+541.69

РЕНТГЕНОСТРУКТУРНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ГИДРОБРОМИДА β-ДИЭТИЛАМИНОЭТИЛОВОГО ЭФИРА БЕНЗИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

Э. Р. АРАКЕЛОВА, А. С. ВАГАНСАРЯН и Р. С. МАНУКЯН

Армянский филиал ВНИИ «ИРЕА», Ереван

Поступило 15 XII 1982

Структура С₂₀H₂₄O₃NHBr — аналога лекарственного препарата амизил [1] — определена из трехмерных рядов Паттерсона и уточнена рядами Фурье и методом нанменьших квадратов в изотропном приближении до R = 0,15. Кристаллы принадлежат триклинной сингонии, пространственная группа $P\overline{1}$, a=8,71 (2), b=16,32 (4), c=7,32 (2) Å, $a=95,7^{\circ}$ (3), $\beta=95,2^{\circ}$ (2), $\gamma=87,5^{\circ}$ (2), Z=2.

Атом азота имеет координацию тетраздра и связан с Вг водородной связью N-H...Вг длиной 3,31 Å. В кристалле также присутствует водородная связь O₃-H...Вг длиной 3,27 Å.

Рис. 2, табл. 3, библ. ссылок 13.

Гидрохлорид β-днэтиламиноэтилового эфира бензиловой кислоты амизил и его гидробромидный аналог относятся к клаосу синтетических холинолитических препаратов, построенных по типу ацетилхолина, обладающих мускариновой холинолитической активностью.

Проведено полное рентгеноструктурное исследование гидробромида β-диэтиламиноэтилового эфира бензиловой кислоты в плане изучения строения и сопоставления фармакологических свойств амизила, атропина [2] и других холинолитических соединений, а также для выявления минимальных пределов конформационного варьирования взаимного расположения анионных и эстерофильных участков холинорецепторов.

Экспериментальная часть и расшифровка структуры

Моноюристаллы получены из смеси бензола и этилового спирта и представляют собой пластинки, удличенные вдоль оси с и принадлежащие триклинной сингонии. Кристачлографические данные, полученные методом качания и фотографирования обратной решетки, таковы: $a = 8,71 \pm 0,02 \text{ Å}$ $b = 16,32 \pm 0,04 \text{ Å}$ $c = 7,32 \pm 0,02 \text{ Å}$ $a = 95^{\circ}42' \pm 20'$ $\beta = 95^{\circ}12' \pm 15'$ $\gamma = 87^{\circ}30' \pm 15'$ $V = 1030,9 \text{ Å}^3$ Z = 2 $d_{BMM} = 1,323 \ z/c M^3$ M = 409,35 $\Pi p. \ rp. \ P\overline{1}$

Получены развертки слоевых hKO+hK6 (рентгенгониометр Вейссенберга, Си-излучение), на которых зарегистрировано 1793 независимых отражений. Интеноивности рефлексов разверток приведены к одной шкале с помощью слоевых OKI и 1KI. Оценка интенсивностей отражений проведена визуально, учитывались только факторы LP. Ряд Паттерсона дал координаты атома Br, с помощью которых из первого же ряда электронной плотности были получены координаты всех остальных неводородных атомов. Уточнение структуры проведено методом наименыших квадратов в изотропном приближении всех неводородных апомов. Расшифровка и уточнение структуры проведено по протраммам «Рентген-70» [3]. Окончательный R-фактор 0,15 (B_{обт} = 3,6 Å).

Координаты атомов и тепловые факторы приведены в табл. 1. Координаты атомов Вг определены с точностью $\pm 0,004$, атомов кислорода $\pm 0,018$, азота $\pm 0,025$, атомов углерода $\pm 0,003$ Å. Точность определения длин связей 0,03-0,04 Å, точность валентных углов $\pm 2-3^{\circ}$.

Описание структуры

Стереохимия катиона локазана на рис. 1, в проекции 001 длины овязей и величины валентных утлов даны в табл. 2. Уравнения плоскостей, вычисленные методом наименьших квадратов, даны в табл. 3.

Улаковка иллюстрирована на рис. 2.

В соединении длины связей в бензольных кольцах от 1,38 до 1,42 и 1,37—1,45 Å, в среднем 1,41 Å, согласуются со стандартной длиной 1,394 Å [4]. Средние длины связей $C(sp^3) - C(sp^3)$ 1,52 Å также согласуются со средним значением 1,519 Å. Длины связей $C(sp^3) - C(sp^3)$ (алифатических) — 1,56 Å, а также длины связей C(1) - O(3) 1,42 Å, C(14) - O(1) 1,25 Å, C(14) - O(2) 1,38 Å и C(15) - O(2) 1,45 Å близки к стандартным значениям [4]. Средний угол в бензольных кольцах 120°, при алифатических углеродах 112°, а также средний угол CNC 112° близки к стандартным значениям. Среднее значение углов вокруг атома C (1) тетраэдрическое 110°. Однако угол C (14) C (1) C (8) значительно отличается от тетраэдрического, что можно приписать внутримолекулярному контакту O (1) ... C (13). Отличие углов C (1) C (8) C (13) и C (1) C (2) C (7) от тригонального значения — результат внутримолекулярного взаимодействия кислорода гидроксила с атомами C (7) и C (13) бензольных колец O (3) ... C (7) = 2,89 Å и O (3) ... C (13)=2,73 Å,

Уравнения плоскостей, вычисленные методом наименьших квадратов, приведены в табл. 3. Бензольные кольца плоские. Максималь-

Таблица І

	ROOPARDETE .			1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1
Атом	x	у	2	B _{HOD} , Å
Br	0 2584	0,0569	0,2740	3,0
0	-0.1334	0,2822	0,5191	5,4
0	0.0314	0,1816	0,5245	3,9
0,	0.0368	0,2134	0,1561	3,4
C(1)	0.0359	0,2833	0,2805	3,4
	0,0005	0.3164	0,3091	2,3
	0,1990	0 3622	0,4756	5,2
	0,2207	0 3852	0,5320	4,0
C (4)	0,000	0 3832	0,4092	4,8
C (a)	0,4920	0,3393	0.2432	5,0
C (b)	0,4703	0 3036	0.1882	4.4
C(7)	0,3197	0.3457	0.1552	2.7
C (8)	-0,0709	0,0307	0 2283	5.2
C (9)	0,0888	0,4277	0 1308	5.6
C (10)	-0,1865	0,4004	0.0452	1.2
C (11)	-0,2477	0,4004	-0,0402	1,2
C (12)	-0,2273	0,3854	-0,1220	4,0
C (13)	-0,1401	0,3284	-0,0176	4,9
C (14)	0,0194	0,2530	0,4411	4,3
C (15)	0,0168	0,1602	0,7128	5,6
C (16)	0,1012	0,0781	0,7545	4,9
C (17)	0,3458	0,1561	0,7853	4,3
C (18)	0,5028	0,1647	0,6906	7,1
C (19)	0,3520	0,0051	0,8144	4,6
C (20)	0,2848	-0,0780	0,7314	5,0
N	0,2665	0,0811	0,7262	2,8



Рис. 1. Геометрия катиона: длины связей (a), валентные углы (b).

ное отклонение атомов от плоскости составляет 0,07 Å. Ацетокси группа C (1) C (14) O (1) O (2) планарна с максимальным отклонением атомов от плоскости 0,05 Å. Линия, проведенная через атомы Вг и азота, перпендикулярна плоскости C (16) C (17) C (19). Атом азота отклоняется от этой плоскости на 0,42 Å, по ту же сторону находится

Таблице 2

		Print June 1 (. print	
Связь	d	Угол	ш
C (1)-C (2)	1,53	C (2)-C (3)-C (4)	118
C (1)-C (8)	1,59	C (3)-C (4)-C (5)	120
C(1)-C(14)	1,44	C (4)-C (5)-C (6)	122
C (1)—O (3)	1,42	C (5)-C (6)-C (7)	120
C (2)C (3)	1,41	C (6)-C (7)-C (2)	118
C (3)-C (4)	1,45	C (7)-C (2)-C (3) -	120
C (4)—C (5)	1,36	C (8)—C (9)—C (10)	120
C (5)-C (6)	1,41	C (9)-C (19)-C (11)	119
C (6)—C (7)	1,45	C (10)-C (11)-C (12)	121
С (7)—С (2)	1,43	C (11)-C (12)-C (13)	118
C (8) – C (9)	1,42	C (12)-C (13)-C (8)	122
C (9)—C (10)	1,44	C (13)—C (8)—C (9)	119
C(10)-C(11).	1,39	C (2)-C (1)-C (8)	109
C (11)-C (12)	1,41	C (2)-C (1)-C (14)	114
C (12)—C (13)	1,40	C (14)-C (1)-C (8)	116
C (13)-C (8)	1,38	O (3)C (1)C (2)	105
C (14)-O (1)	1,25	O (3)-C (1)-C (14)	104
C (14)-O (2)	1,38	O (3)-C (1)-C (8)	102
O (2)—C (15)	1,45	O (1)-C (14)-C (1)	125
C (15)-C (16)	1,54	C (1)-C (8)-C (9)	116
C (16)—N	1,47	C (1)-C (8)-C (13)	127
N-C(17)	1,46	C (1)-C (2)-C (3)	118
N—C (19)	1,54	C (1)-C (2)-C (7)	126
C (17)-C (18)	1,58	C (1)-C (14)-O (2)	125
C (19)—C (20)	1,56	O (1)-C (14)-O (2)	119
	1	C (14)-O (2)-C (15)	128
	1.	O (2)-C (15)-C (16)	111
	12 - 1 -	C(15)-C(16)-N	112
all and the second second		C (16)-N-C (17)	116
2 4 4 4 1		C (16)-N-C (19)	109
1 1.5		C (17, -N-C (19)	110
Sec. 1	1 8	N-C (17)-C (18)	112
3. AU -1	2000	N-C(19)-C(20)	112
10 M			a Francis

Длины связей d (Å) и валентые углы ш (град.)

атом Вг 3,71 Å. Расстояние N ... Вг = 3,31 Å свидетельствует о наличии водородной связи N—H ... Вг. Кроме того, в кристалле присутствует водородная связь тива O (3)—H ... Вг длиной 3,27 Å [5]. Двугранный угол между бензольными кольцами C (2)—C (7) (1) и C (8)—C (13) (II) составляет 77°. Бензольные кольца (I) и (II) наклонены к ацетокси группе C (1) C (14) O (1) O (2) под углом 54 и 67°. Геометрия ацетилхолиновой системы гидробромидного аналога амизила подобна пентиенату [6], однако отличается от конформации гидробромидов хинуклидин-З-ил-бензилата [7] и хинуклидин-З-ил-тиенилгликолята [8], а также гидробромидных аналогов атропина [9] и скополамина [10]. В гидробромидном аналоге амизила конформация относительно связей С (14)—O (2) и O (2)—C (15) антипланарна [торсионные углы C (1) C (14) O (2) C (15), 160° и C (14) O (2) C (15) C (16), 175°]. Геометрия относительно связи C (1)—C (14) такова, что гидроксильный кислород синклинален эфирному кислороду и антиклинален карбонильному кислороду [торсионные углы O (3) C (1) C—(14) O (2), 49° и O (3) C (1) C (14) O (1), 120°].



Рис. 2. Проекция структуры на грань аb.

Различие в конформации гидробромидного аналога амизила и вышеназванных соединений заключается в геометрии относительно связей О (1)—С (15) и С (1)—С (14).

В гидробромидных аналогах хинуклидин-3-илбензилата, хинуклидин-3-ил-2-пиенилгликолята, атропина, скополамина торсионный угол ОССО синклинален, а гидрожсильный кислород синклинален карбонильному кислороду и антипланарен эфирному кислороду.

Конформация гидробромидного аналога амизила такова, что атомы H (N), O (1), O (2), O (3), а также 'бензольные кольца C (2)—C (7) и C (8)—C (13) находятся по одну сторону от плоскости метиленовых групп, окружающих азот, и должны обеспечить наилучшие условия контакта с мускариновыми холинорецепторами [11[. Однако расстояния в катионе N ... O (1) 4,92, N ... O (2)' 2,94, N ... O (3) 5,03 Å короче соответствующих расстояний в активных антагонистах ацетилхолина гидробромиде атропина (5,30, 3,74 и 7,94 Å [9]), гидробромиде скополамина (5,41, 3,88 и 8,04 Å [11]), а также в ацетилхолине (CH₃, O (CO), O (эф.), 5,9 и 4,5 Å [12] и мускарине (CH₃, O (CO), O (эф.) 5,93 и 3,93 и 3,93 Å [13]).

Меньшая холинолитическая активность амизила по сравнению с атропином, хинулидин-З-ил-бензилатом [13] объясняется нами несо-

размерностью взаимного расположения атомов H(N), O(CO), O(эф.) [H(N)...O(1) 4,98 и H(N)...O(2) 2,86 Å] по сравнению с таковыми в молекуле ацетилхолина и мускарина [CH₃, O(CO), O(эф.)] и указывает на минимальные пределы конформационного варьирования взаимного расположения анионных и эстерофильных участков мускариновых холинорецепторов.

Таблица З

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

Плоскость (1): С (2) — С (7)

0.2518x - 0.8668y + 0.4304z + 3.1863 = 0C (2) 0.01; C (3) -0.05; C (4) 0.07; C (5) -0.05; C (6) -0.01; C (7) -0.03; C (1) 0.09

Плоскость (II): С (8) — С (13)

-0.8348x - 0.2533y + 0.4888z + 0.4974 = 0C (8) -0.01; C (9) -0.02; C (10) 0.07; P (11) 0.01; C (12) -0.03; C (13) -0.02

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

-0,6096x - 0.5807y - 0,5395z + 3,9194 = 0C (1) 0,01; C (14) -0,05; O (1) 0,02; O (2) 0,02

Плоскость (IV): С (16) С (17) С (19)

 $\begin{array}{c} 0.0575x - 0.1163y - 0.9915z + 5.4786 = 0\\ C \ (16) \ 0.00; \ C \ (17) \ 0.00; \ C \ (19) \ 0.00; \ C \ (18) \ 0.87; \ C \ (20) \ 0.63; \ Br \ 3.71; \ N \ 0.42;\\ O \ (1) \ 1.40; \ O \ (2) \ 1.51; \ O \ (3) \ 4.13)\end{array}$

в) Углы между плоскостями, (Å): I/II 77, I/III 54, II/III 67, I/IV 108, II/IV 98, III/IV 55.

ዋbՆԶՈԱԿԱՆ ԹԹՎԻ β-ԴԻԷԹԻԼԱՄԻՆՈԷԹԻԼ ԷՍԹԵՐԻ ՀԻԴՐՈԲՐՈՄԻԴԻ ՌԵՆՏԳԵՆՈԿԱՌՈՒՑՎԱԾՔԱՑԻՆ ԱՆԱԼԻԶԸ

է. Ռ. ԱՌԱՔԵԼՈՎԱ, Ա. Ս. ՎԱՀԱՆՍԱՐՑԱՆ և Ռ. Ս. ՄԱՆՈՒԿՑԱՆ

^իրականացվել է բենզոական ԹԹվի β-դիէԹիլամինոէԹիլ էսԹերի Տիդրոբրոմիդի ամիզիլ դեղանյուԹին Տամանուն ռենտգենոկառուցվածջային ՏետազոտուԹյունը։ ՄիացուԹյան բյուրեղական ցանցը տրիկլինիկ է, տարածական խումբը PT է։ Կառուցվածջը որոշված է Պատերսոնի և Ֆուրյեի եռաչափ շարջերից և Ճշտված է ամենափոջր ջառակուսիների մեԹոդով իզոտրոպ մոտավորուԹյամբ մինչև R=0,15:

Ֆիզիոլոգիական ակտիվության բնույթը բացատրվում է համեմատելով ատրոպինի և այլ խոլինոլիտիկ միացությունների հետ։

ROENTGENDSTRUCTURAL ANALYSIS OF β-DIETHYLAMINOETHYL BENZOATE HYDROBROMIDE

E. R. ARAKELOVA, A. C. VAGANSARIAN and R. S. MANOUKIAN

Investigation of the crystal structure of β -diethylaminoethyl benzoate hydrobromide has been realized by the methods of Patterson and

Fourier. The crystal lattice has been found to be triclinic with a PI space group and two molecules in the unit cell. The structure has been varified by the least square method to an isotropic approximation up to R = 0,15. The nature of the pharmacological activity was explained, by comparing it with atropine and other cholinolytic compounds.

ЛИТЕРАТУРА

1. М. Д. Машковский, К. А. Зайцева, Фармакол. н токсикол., 30, 36 (1967). 2. H. R. Ing, In the Alkaloids, New York, Academic Press, 1955.

- 3. Б. Л. Тарнопольский, В. И. Андрианов, З. Ш. Сафина, «РЕНТГЕН-70», Автоматизнрованная система програмы для рептгеноструктурного анализа, Черногодовка. ИХФ АН СССР, 1972.
- 4. L. Pauling, Nature of the Chemical Bond, Cornel University Press, 3d. Edition. 1960.
- 5. A. Bondl, J. Phys. Chem., 68, 441 (1964).
- 6. J. Guy, T. A. Hamor, J. C. S. Perkin II, 1126 (1974).
- 7. A. Meyerhöffer, D. Carlström, Acta Cryst., B25, 1119 (1969).
- 8. A. Meyerhöffer, Acta Cryst., B26, 341 (1970).
- 9. P. J. Pauling, T. J. Pether, Nature, 228, 673 (1970).
- 10. P. J. Pauling, T. J. Pether, Chem. Commun., 1001 (1969).
- 11. Р. Л. Авоян, Э. Р. Аракелова, Биол. ж. Армении, 27, 19 (1974).
- 12. J. R. Herdklotz, R. L. Sass, Biochem. Biophys. Res. Commun., 40, 585 (1970).

13. F. Jellinek, Acta Cryst., 10, 227 (1957).

Армянский химический журнал, т. 37, № 3, стр. 150—153 (1984 г)

УДК 541.57+547.772

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ РАСЧЕТЫ ЭЛЕКТРОННОЙ СТРУКТУРЫ МЕТИЛЗАМЕЩЕННЫХ ПИРАЗОЛОВ

н. Ш. МАИЛЯН, Л. С. ЗЮБИН, К. В. БОЖЕНКО и Г. А. ПАНОСЯН

Институт органической химии АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 7 VI 1982

Методом PRDDO в валентном приближении рассчитана электронная структура пиразола и сго четырех метилзамещенных. Показано, что картина изменения электронной заселенности атомов углерода пиразольного кольца при внедения метильного заместителя качественно совпадает с таковой, полученной на основе расчетов методом CNDO/2.

Табл. 2. библ. ссылок 6.

Важное прикладное значение пиразола и его замещенных обусловило большой интерес к теоретическим расчетам их электронной структуры. Ряд работ [1-3] выполнен, в частности, методом ППДП/2. Нам представлялось интересным выяснить, правомерны ли оценки оравнительной реакционной способности атомов углерода в различных положениях пиразольного кольца, сделанные на основе расчетов методом ППДП/2 в рамках метода ЧСДДП в валентном приближении.