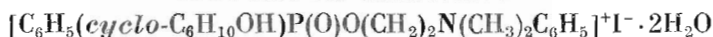




ПИСЬМА РЕДАКТОРУ

УДК 548.737 + 615.784

КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ И МОЛЕКУЛЯРНАЯ
СТРУКТУРА КРИСТАЛЛОВ

Ткачев В. В., Барданов Н. А., Атовмян Л. О.,
Годовиков Н. Н., Кабачник М. И.

Отделение Института химической физики
Академии наук СССР, Черноголовка;

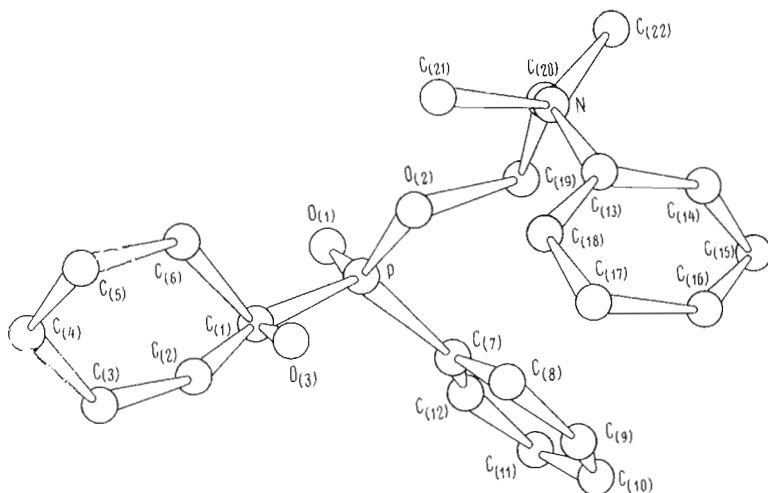
Институт элементоорганических соединений
Академии наук СССР, Москва

В фармакологической практике широко используются аминоэтиловые эфиры дифенилуксусной и дифенилоксиуксусной (бензиловой) кислот в качестве холинолитиков, блокирующих соответственно никотиновые и мускариновые холинорецепторы. Недавно показано [1], что аналогичные эфиры дифенилфосфиновой кислоты превосходят известные фармакологические препараты по их способности блокировать никотиновые холинорецепторы. С целью поиска эффективных фосфорорганических холинолитиков, блокирующих мускариновые холинорецепторы, мы синтезировали ряд *N*-замещенных β -аминоэтиловых эфиров α -оксифосфиновых кислот. Предполагалось, что холинолитическое действие таких соединений в определенной степени будет обуславливаться возможностью образования водородных связей между атомами кислорода $\text{P}=\text{O}$ - и $\text{C}-\text{OH}$ -групп, с одной стороны, и различными полярными группировками активного центра холинорецептора — с другой.

Поскольку знание геометрии молекул необходимо для понимания возможных механизмов взаимодействия указанных соединений с активным центром рецептора, нами проведено рентгеноструктурное исследование кристаллов первого из таких соединений — дигидрата подметилата *N*-метил-*N*-фениламиноэтилового эфира фенил- α -оксициклогексилфосфиновой кислоты.

Кристаллы принадлежат к моноклинной сингонии. Параметры элементарной ячейки определены в камере РКОП и уточнены в дифрактометре ДРОН-1 на CuK_α -излучении.

Основные кристаллографические данные: $[\text{C}_6\text{H}_5(\text{cyclo-C}_6\text{H}_{10}\text{OH})\text{P}(\text{O}) \cdot \text{O}(\text{OH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_5]^+\text{I}^- \cdot 2\text{H}_2\text{O}$; M 551,1; a 10,459(2); b 11,910(2); c 25,887(4) Å; γ 128,8 (1)°; V 2513,1 Å³; Z 4; $d_{\text{выч}}$ 1,45 г/см³. Трехмерный экспериментальный материал получен в автоматическом дифрактометре ДАР-УМ на CuK_α -излучении с использованием монохроматора по методике [2]. Зарегистрировано 2626 ненулевых отражений с $\sin \theta/\lambda \leq 0,56 \text{ \AA}^{-1}$. Отражение считалось ненулевым, если его высота при оценке не превышала 2σ . Анализ наблюдаемых погасаний привел к однозначному выбору



Проекция молекулы $[C_6H_5(cyclo-C_6H_{10}OH)P(O)O(CH_2)_2 \cdot N(CH_3)_2C_6H_5]$ на плоскость 100, вид вдоль оси x

Таблица 1

Координаты (в скобках приведены стандартные отклонения) и анизотропные тепловые параметры неводородных атомов (все величины умножены на 10^4). Температурный фактор $T = \exp[-(B_{11}h^2 + B_{22}k^2 + B_{33}l^2 + B_{12}hk + B_{13}hl + B_{23}kl)]$

АТОМ	x	y	z	B_{11}	B_{22}	B_{33}	B_{12}	B_{13}	B_{23}
I	4381(1)	1952(1)	192(1)	121	116	11	115	-6	-2
P	-74(2)	5400(2)	1331(1)	75	70	5	92	-6	-3
O(1)	-1006(7)	5852(7)	1125(2)	111	111	13	155	-7	14
O(2)	169(7)	4570(6)	918(2)	109	84	9	90	2	-10
O(3)	2824(7)	6394(7)	1718(2)	116	121	11	155	-23	7
O(4)	5104(11)	1642(10)	3926(3)	119	124	6	192	-9	3
O(5)	4170(10)	193(10)	6405(4)	91	117	16	174	21	32
N	503(8)	2656(7)	275(3)	96	68	6	85	-15	-6
C(1)	2045(10)	6930(9)	1510(3)	104	82	8	114	2	-3
C(2)	1946(12)	7770(10)	1930(3)	135	110	6	124	4	-12
C(3)	3654(14)	9180(12)	2065(4)	173	113	12	107	-17	-31
C(4)	4509(15)	10130(11)	1578(5)	186	95	15	69	20	-15
C(5)	4636(11)	9282(10)	1177(4)	84	90	13	19	3	-10
C(6)	2925(11)	7873(9)	1033(3)	99	82	5	60	-10	0
C(7)	-1103(10)	4174(8)	1867(3)	94	73	5	88	-5	-10
C(8)	-2425(12)	4002(10)	2094(4)	142	111	9	162	5	-12
C(9)	-3258(13)	3032(10)	2506(4)	154	93	8	74	21	-11
C(10)	-2768(14)	2243(11)	2677(4)	186	98	8	86	-12	-3
C(11)	-1480(14)	2421(12)	2444(4)	186	140	11	177	-39	9
C(12)	-628(12)	3401(10)	2048(4)	124	90	11	116	-19	10
C(13)	519(11)	1984(9)	755(3)	131	88	5	149	8	-1
C(14)	1821(12)	2773(11)	1096(3)	107	140	8	143	-5	-10
C(15)	1802(13)	2068(12)	1543(4)	162	161	8	174	-15	2
C(16)	469(15)	654(13)	1636(4)	221	163	7	209	7	28
C(17)	-859(14)	-84(12)	1297(4)	176	105	13	113	1	23
C(18)	-835(13)	561(10)	849(4)	155	92	9	116	3	1
C(19)	-1267(11)	3125(10)	753(4)	94	109	10	105	-10	-29
C(20)	-907(11)	2699(10)	250(3)	129	113	7	176	-14	-22
C(21)	358(12)	1790(10)	-195(3)	154	105	6	170	1	-1
C(22)	2138(12)	4182(10)	196(4)	136	84	9	79	-1	12

Длина связей (Å) и валентные углы (град)

Связь	Длина, Å	Связь	Длина, Å	Связь	Длина, Å
C ₍₄₎ -C ₍₂₎	1,53 (2)	P-C ₍₇₎	1,80 (1)	N-C ₍₂₁₎	1,54 (1)
C ₍₄₎ -C ₍₆₎	1,53 (1)	C ₍₇₎ -C ₍₈₎	1,39 (2)	N-C ₍₂₂₎	1,54 (1)
C ₍₁₎ -O ₍₃₎	1,42 (2)	C ₍₇₎ -C ₍₁₂₎	1,38 (2)	N-C ₍₁₃₎	1,49 (1)
C ₍₂₎ -C ₍₃₎	1,54 (2)	C ₍₈₎ -C ₍₉₎	1,40 (2)	C ₍₁₃₎ -C ₍₁₄₎	1,38 (2)
C ₍₃₎ -C ₍₄₎	1,54 (2)	C ₍₉₎ -C ₍₁₀₎	1,39 (2)	C ₍₁₃₎ -C ₍₁₈₎	1,39 (1)
C ₍₄₎ -C ₍₅₎	1,52 (2)	C ₍₁₀₎ -C ₍₁₁₎	1,38 (2)	C ₍₁₄₎ -C ₍₁₅₎	1,42 (2)
C ₍₅₎ -C ₍₆₎	1,55 (1)	C ₍₁₁₎ -C ₍₁₂₎	1,38 (1)	C ₍₁₅₎ -C ₍₁₆₎	1,38 (2)
C ₍₄₎ -P	1,84 (1)	O ₍₂₎ -C ₍₁₉₎	1,47 (1)	C ₍₁₆₎ -C ₍₁₇₎	1,39 (2)
P-O ₍₁₎	1,48 (1)	C ₍₁₉₎ -C ₍₂₀₎	1,53 (2)	C ₍₁₇₎ -C ₍₁₈₎	1,39 (2)
P-O ₍₂₎	1,58 (1)	C ₍₂₀₎ -N	1,51 (2)		

Угол	Град	Угол	Град
C ₍₁₎ C ₍₂₎ C ₍₃₎	111 (1)	C ₍₁₁₎ C ₍₁₂₎ C ₍₇₎	120 (1)
C ₍₂₎ C ₍₃₎ C ₍₄₎	111 (1)	C ₍₁₂₎ C ₍₇₎ C ₍₈₎	120 (1)
C ₍₃₎ C ₍₄₎ C ₍₅₎	109 (1)	PC ₍₇₎ C ₍₁₂₎	121 (1)
C ₍₄₎ C ₍₅₎ C ₍₆₎	111 (1)	PO ₍₂₎ C ₍₁₉₎	118,8 (7)
C ₍₅₎ C ₍₆₎ C ₍₁₎	111 (1)	O ₍₂₎ C ₍₁₉₎ C ₍₂₀₎	110,0 (6)
C ₍₆₎ C ₍₁₎ C ₍₂₎	110 (1)	NC ₍₁₃₎ C ₍₁₄₎	120 (1)
C ₍₂₎ C ₍₁₎ P	106,7 (7)	C ₍₁₃₎ C ₍₁₄₎ C ₍₁₅₎	119 (1)
C ₍₆₎ C ₍₁₎ O ₍₃₎	113 (1)	C ₍₁₄₎ C ₍₁₅₎ C ₍₁₆₎	120 (1)
C ₍₂₎ C ₍₁₎ O ₍₃₎	109 (1)	C ₍₁₅₎ C ₍₁₆₎ C ₍₁₇₎	120 (1)
C ₍₆₎ C ₍₁₎ P	108,6 (6)	C ₍₁₆₎ C ₍₁₇₎ C ₍₁₈₎	121 (1)
O ₍₃₎ C ₍₁₎ P	109,0 (6)	C ₍₁₇₎ C ₍₁₈₎ C ₍₁₃₎	118 (1)
C ₍₁₎ PO ₍₂₎	102,9 (4)	C ₍₁₈₎ C ₍₁₃₎ C ₍₁₄₎	122 (1)
C ₍₁₎ PO ₍₁₎	113,0 (5)	NC ₍₁₃₎ C ₍₁₈₎	112 (1)
C ₍₁₎ PO ₍₂₎	105,1 (4)	NC ₍₂₀₎ C ₍₁₉₎	115 (1)
C ₍₁₎ PC ₍₇₎	110,2 (4)	C ₍₂₂₎ NC ₍₂₁₎	105,0 (6)
PC ₍₇₎ C ₍₈₎	115 (1)	C ₍₂₂₎ NC ₍₂₀₎	109,9 (6)
C ₍₇₎ C ₍₈₎ C ₍₉₎	119 (1)	C ₍₂₂₎ NC ₍₁₃₎	111,5 (6)
C ₍₉₎ C ₍₁₀₎ C ₍₁₁₎	120 (1)	C ₍₂₀₎ NC ₍₁₃₎	113,3 (7)
C ₍₁₀₎ C ₍₁₁₎ C ₍₁₂₎	120 (1)	C ₍₂₁₎ NC ₍₁₃₎	109 (2)
C ₍₈₎ C ₍₉₎ C ₍₁₀₎	120 (1)	C ₍₂₀₎ NC ₍₂₁₎	107,4 (7)

пространственной группы $P2_1/b$, а наличие в соединении атома иода позволило локализовать его координаты из трехмерного распределения функции Патерсона.

Структура была определена методом последовательных приближений и уточнена по системе программ «Рентген-75» [3] в анизотропном приближении до R -фактора 0,079 при $V_{\text{общ}} 2,60 \text{ \AA}^2$. Координаты и анизотропные тепловые параметры атомов приведены в табл. 1. В табл. 2 указаны расстояния и углы в молекуле, строение которой показано на рисунке. Атом азота выходит на 1,18 Å из плоскости, проведенной через атомы O₍₂₎C₍₁₉₎C₍₂₀₎; атом фосфора выходит из этой же плоскости на 0,42 Å в другую сторону. Расстояние между атомами фосфора и азота равно 4,5 Å. Молекулы воды образуют водородные связи с атомом кислорода O₍₁₎ одной молекулы и гидроксильной группой O₍₃₎ другой, что приводит к связыванию молекул в цепочки, которые расположены в кристалле вдоль оси x .

Рентгеноструктурное исследование позволило установить взаимное расположение P=O- и C—OH-групп, знание которого необходимо для оценки преимущественного мускаринолитического действия соединений нового класса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдувахобов А. Л., Годовиков Н. Н., Гурдалиев Х. Х., Кабачник М. И., Карданов Н. А., Лукомская Н. Я., Михельсон М. Я., Шелковников С. А. (1974) Докл. АН СССР, 216, 444.
2. Пономарев В. И., Кадыков А. И., Атовмян Л. О. (1974) Аппаратура и методы рентгеновского анализа, вып. 15, с. 14, «Машиностроение», Л.
3. Инструкция для работы по программам «Рентген-75» (1975) Черноголовка.

Поступило в редакцию
21.XII.1976

CRYSTAL AND MOLECULAR STRUCTURE OF $[\text{C}_6\text{H}_5(\text{CYCLO-C}_6\text{H}_{10}\text{OH})\text{P}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{N}_5]^+\text{I}^- \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

TKACHEV V. V., KARDANOV N. A., ATOVMYAN L. O.,
GODOVIKOV N. N., KABACHNIK M. J.

*Institute of Chemical Physics, Academy of Sciences
of the USSR, Chernogolovka; Institute of Organo Element
Compounds, Academy of Sciences of the USSR, Moscow*

X-ray analysis has been performed for dihydrate of methiodide of phenyl- α -hydroxycyclohexylphosphinic acid N-methyl-N-phenylaminoethyl ester. The crystals are monoclinic, space group $C_{2h}^5 = P21/b$, with a 10,459(2), b 11,910(2), c 25,887(4) Å and γ 128,8° (1), calculated density is 1,45 g/cm³ for the four formula units in the unit cell. Water molecules were found to form hydrogen bonds with oxygen atom of one molecule and with hydroxyl group of the other, thereby giving rise to molecular chains arranged in the crystal along the x axis.