

СТРУКТУРА ОРГАНИЧЕСКИХ
СОЕДИНЕНИЙ

УДК 548.54

КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ И МОЛЕКУЛЯРНАЯ СТРУКТУРА
И КИСЛОТНО-ОСНОВНЫЕ РАВНОВЕСИЯ
N-(4-ХЛОРФЕНИЛ)-2-БЕНЗОИЛЭТИЛАМИНА
И БИС[1-ФЕНИЛ-3-(О-ХЛОРФЕНИЛ)АМИНОПРОПИЛ]ДИАЗЕНА

© 2020 г. О. В. Ковальчукова¹, А. И. Сташ^{1,2}, С. Б. Страшнова¹, Н. А. Полянская^{1,*}

¹Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

²ГНЦ РФ Научно-исследовательский физико-химический институт им. Л.Я. Карпова, Москва, Россия

*E-mail: lvitsa534@mail.ru

Поступила в редакцию 19.11.2018 г.

После доработки 05.02.2019 г.

Принята к публикации 06.02.2019 г.

В кристаллическом состоянии получены N-(фенил)-2-бензоилэтиламин (I), N-(4-хлорфенил)-2-бензоилэтиламин (II), N-(2-хлорфенил)-2-бензоилэтиламин гидразон (III). В процессе кипячения этанольных растворов соединения III образуется димер – бис[1-фенил-3-(o-хлорфенил)аминопропил]дiazен (IV). Методом рентгеноструктурного анализа установлена кристаллическая и молекулярная структура соединений II и IV. Показано, что в кристалле II молекулы упакованы в стопки по типу “голова к голове”, которые стабилизированы межмолекулярными водородными связями с участием атомов кислорода карбонильной группы и водорода при атоме азота. Структурными единицами соединения IV являются две независимые молекулы бис[1-фенил-3-(o-хлорфенил)аминопропил]дiazена, каждая из которых представляет собой центросимметричный димер. Водородных связей в соединении IV не обнаружено. Методом спектрофотометрического титрования изучены процессы кислотно-основного равновесия. Константы протонирования составляют 4.68 ± 0.14 для I и 4.11 ± 0.13 для II.

DOI: 10.31857/S0023476120010129

ВВЕДЕНИЕ

В течение многих лет практический интерес к вторичным ароматическим аминам был в основном связан с их широким использованием в качестве ингибиторов окисления органических полимеров, таких как каучуки, резина, смазочные материалы и пр. [1–3], эффективность которых значительно превосходит экологически более чистые антиоксиданты фенольного типа [4].

Позднее было обнаружено, что производные 3-анилино-1-фенилпропано-1 обладают выраженной фармакологической активностью в области психотропных воздействий. Ряд соединений способен повышать физическую и умственную работоспособность, а другие имеют седативные эффекты. Так, препарат флуоксетин, гидрохлорид которого находит применение в качестве антидепрессанта, относится к классу 3-фенилпропиламина [5–7]. В [8, 9] методом компьютерного моделирования (докинг с полиаминоксидазой и анализ количественных корреляций структура–активность) показана потенциальная цитотоксическая активность низкомолекулярных вторичных аминов (замещенные 3-анилино-1-фенил-

пропано-1 и их медные комплексы) в раковых клетках, подтвержденная экспериментально на бесклеточных тест-системах [10]. Установлено, что комплексообразование, при котором происходит взаимодействие электронодонорных фрагментов органических молекул с катионами металлов, обладающими вакантными орбиталями, частично нивелирует антипролиферативные свойства исходных аминов, т.е. ослабляет их цитотоксическую активность.

Образование замещенных 3-анилино-1-фенилпропано-1 отмечено в процессе нагревания 3-бензоил-4-гидрокси-1-метил-4-фенилпиперидина в присутствии ариламинов, инициирующих реакцию дециклизации ретроальдольного типа и последующее трансаминирование промежуточного основания Манниха [11, 12]. Однако изучение строения и электронодонорных свойств соединений данного ряда не проводилось.

В настоящей работе представлены результаты рентгеноструктурного анализа (РСА) молекул двух производных 3-анилино-1-фенилпропано-1: N-(4-хлорфенил)-2-бензоилэтиламина и бис[1-фенил-3-(o-хлорфенил)аминопропил]ди-

Таблица 1. Кристаллографические данные, параметры эксперимента и уточнения структур **II** и **IV**

Соединение	II	IV
Эмпирическая формула	$C_{15}H_{14}ClNO$	$C_{30}H_{28}C_{12}N_4$
M , г/моль	259.72	515.46
Сингония, пр. гр., Z	Триклинная, $P\bar{1}$, 2	
a, b, c , Å	5.829(1), 7.582(2), 14.891(3)	10.922(2), 11.160(2), 12.250(2)
α, β, γ , град	101.19(3), 92.33(3), 91.44(3)	116.67(3), 95.16(3), 92.94(3)
V , Å ³	644.7(2)	1321.8(5)
D_x , г/см ³	1.338	1.295
Излучение; λ , Å	MoK α ; 0.71073	
μ , мм ⁻¹	0.283	0.272
T , К	293(2)	
Размер образца, мм	0.30 × 0.28 × 0.16	0.52 × 0.35 × 0.23
Дифрактометр	Enraf-Nonius CAD-4	
Тип сканирования	$\omega/2\theta$	
Учет поглощения	Нет	
θ_{max} , град	25.47	25.47
Пределы h, k, l	$0 \leq h \leq 7, -9 \leq k \leq 9, -18 \leq l \leq 18$	$-13 \leq h \leq 13, -13 \leq k \leq 0, -13 \leq l \leq 14$
Число отражений: измеренных/независимых (N_1), $R_{int}/c I > 2\sigma(I)$ (N_2)	2641/2388, 0.049/1428	5180/4907, 0.061/2440
Метод уточнения	Полноматричный МНК по F^2	
Весовая схема	$1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0518P)^2 + 0.1246P]$, где $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$	$1/[\sigma^2(F_c^2) + (0.0730P)^2 + 0.000P]$, где $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
Число параметров	164	325
Учет экстинкции, коэффициент	SHELXL, 0.021(4)	Нет
$R1/wR2$ по N_1	0.075/0.089	0.106/0.124
$R1/wR2$ по N_2	0.029/0.083	0.0386/0.113
S	1.032	0.992
$\Delta\rho_{min}/\Delta\rho_{max}$, э/Å ³	-0.172/0.164	-0.476/0.215

азена. Изучены процессы кислотно-основного равновесия некоторых замещенных 3-анилино-1-фенил-пропанона-1, рассчитаны константы протонирования соединений.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

По методике, описанной в [11, 12], выделены N-(фенил)-2-бензоилэтиламин (**I**), N-(4-хлорфенил)-2-бензоилэтиламин (**II**) и N-(2-хлорфенил)-2-бензоилэтиламин гидразона (**III**). Строение соединений **I–III** подтверждено с помощью масс-спектрологии, ЯМР, ИК, электронной спектроскопии и элементного анализа. Перекристаллизацией из этанола получены призматические бесцветные монокристаллы соединения **II** и ярко-желтые – бис[1-фенил-3-(*o*-хлорфенил)аминопропил]диазена ($C_{30}H_{28}C_{12}N_4$) (**IV**), которые представляют собой продукт, образующийся при димеризации соединения **III** в процессе кипячения этанольных растворов последнего.

Кристаллографические характеристики, данные эксперимента и уточнения структур **II** ($C_{15}H_{14}ClNO$) и **IV** ($C_{30}H_{28}C_{12}N_4$) приведены в табл. 1. Структуры расшифрованы прямым методом [13] и уточнены полноматричным методом наименьших квадратов в анизотропном приближении для неводородных атомов. Водородные атомы при атомах азота были локализованы в разностном синтезе Фурье, их позиционные и тепловые параметры уточнялись в изотропном приближении. Позиции остальных атомов водорода были рассчитаны геометрически и уточнены методом “наездника”. Расчеты выполнялись по программе SHELX-2014 [14]. Кристаллические структуры депонированы в Кембриджской базе структурных данных (CCDC № 1873359 и 1873360) и могут быть свободно получены по запросу на сайте: www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

Электронные спектры поглощения этанольных растворов соединений **I–III** в интервалах pH 7.5–1.5 регистрировались на спектрофотомет-

ре Cary 50 в интервале длин волн 200–700 нм. Расчет констант протонирования соединений проводили по методике, описанной в [15, 16].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно РСА структурными единицами соединения **II** являются молекулы *N*-(4-хлорфенил)-2-бензоилэтиламина (рис. 1а). Молекулы практически плоские; средние и максимальные отклонения атомов от плоскости, проведенной через все атомы молекулы, составляют соответственно 0.07 и 0.28 Å. Длина связи C9–O1 соответствует стандартным значениям для карбонильной группы: 1.220 (2) Å. В ароматических системах молекул длина связи C–Cl также стандартная (1.744 (2) Å). В ароматических фрагментах расстояния C–C лежат в пределах 1.375–1.393 Å. Связь C9–C10 (Ar) (1.483 (3) Å) несколько укорочена по сравнению с двумя другими одинарными связями C7–C8 и C8–C9 (1.506 (3) и 1.507 (3) Å соответственно), что указывает на ее частичное сопряжение с бензольным кольцом. Связи N1–C1 (Ar) (1.389 (3) Å) и N1–C7 (1.449 (2) Å) также неравноценны.

В кристалле молекулы **II** упакованы в стопки по типу «голова к голове», которые ориентированы вдоль оси *b* и стабилизированы межмолекулярными водородными связями с участием атомов кислорода карбонильной группы и водорода при атоме азота (рис. 1б). Параметры водородной связи N1–N1...O1 ($x + 1, y, z$): расстояние N1–N1 равно 0.83 (2) Å, N1...O1 – 2.29 (2) Å; N1...O1 – 3.081 (2) Å; угол N1–N1–O1 равен 160.3 (19)°.

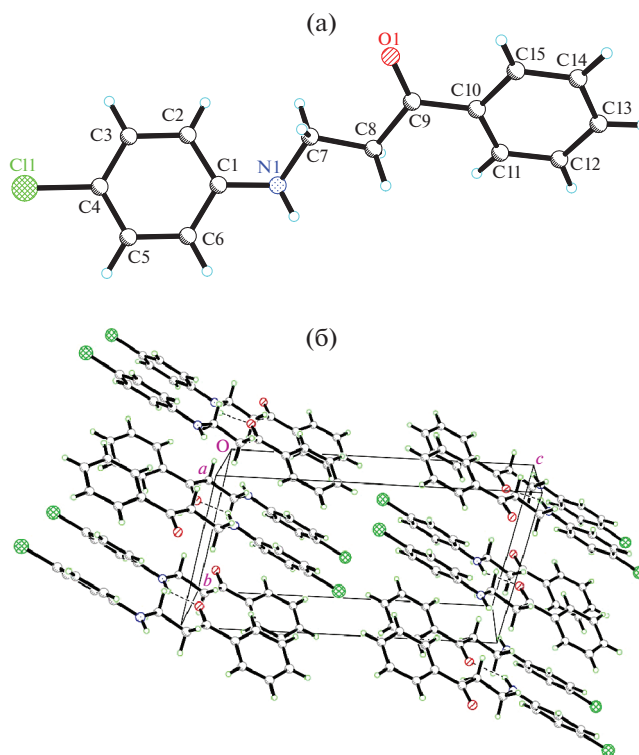


Рис. 1. Молекулярная структура соединения **II** (а), упаковка молекул **II** в кристалле (проекция вдоль оси *a*) (б).

Соседние стопки уложены по типу “голова к хвосту”. Водородные связи между стопками отсутствуют.

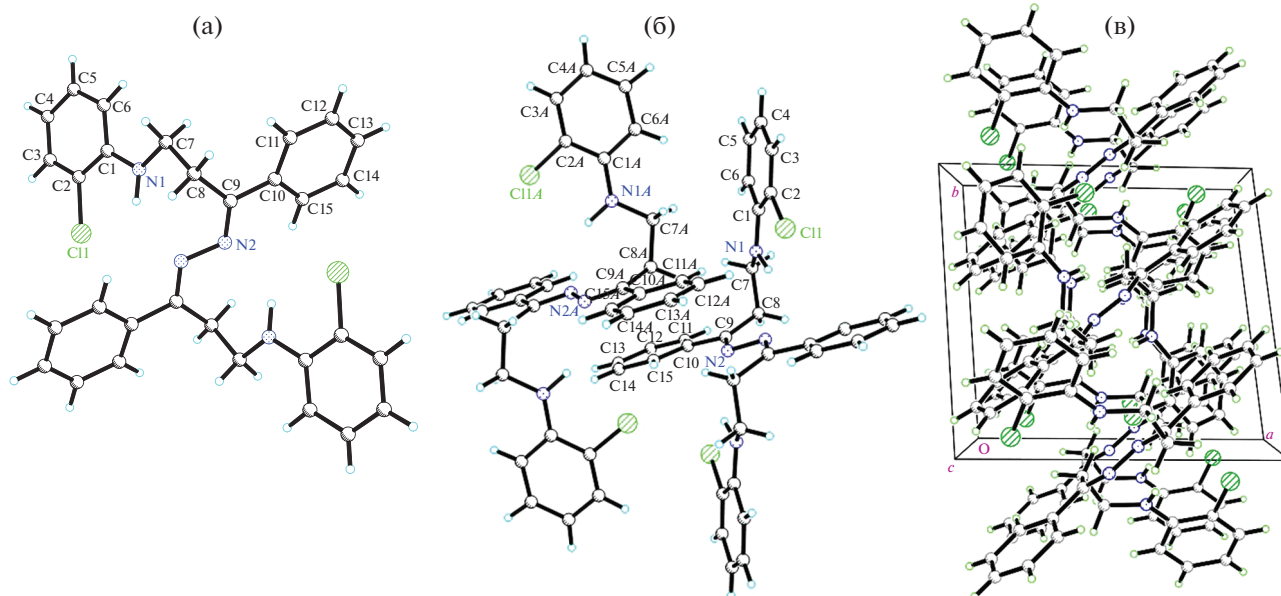


Рис. 2. Молекулярная структура соединения **IV**. Показаны независимые атомы молекул димера (а); взаимное расположение двух димерных молекул в структуре соединения (б); упаковка молекул в кристалле (проекция вдоль оси *c*) (в).

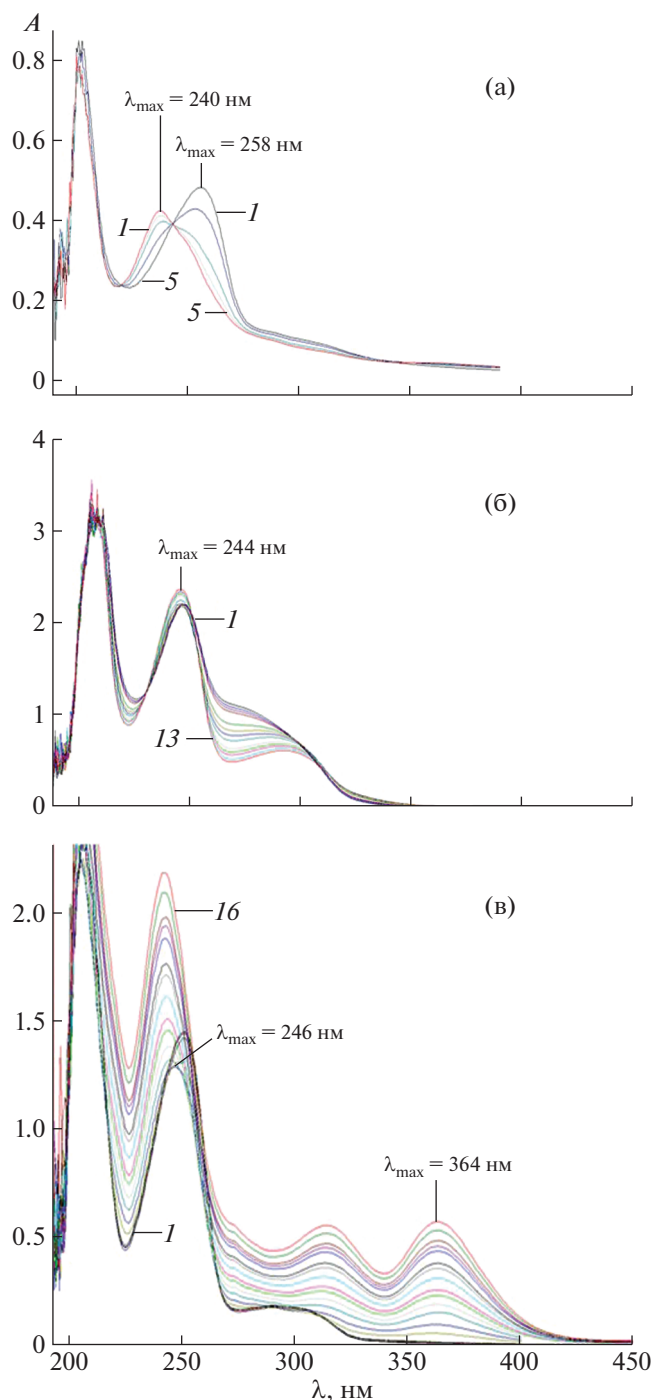


Рис. 3. Электронные спектры поглощения титрования этанольных растворов соединений I–III (а, б, в) раствором HCl.

Структурными единицами соединения IV являются две независимые молекулы бис[1-фенил-3-(*o*-хлорфенил)аминопропил]диазена, каждая из которых представляет собой центросимметричный димер. На рис. 2а показана структура одного димера. Обозначения атомов второй независимой молекулы в ячейке отличаются от обозна-

чений первой молекулы индексом А (рис. 2б). По сравнению с молекулами II для IV характерна несколько увеличенная длина связи C9–C10 (1.405(3) Å в IV, 1.394(2) Å в II). Длина связи N2–N2 (1–*x*, –*y*, –*z*) составляет 1.406(3) Å, а N2–C9 – 1.295(3) Å, что указывает на их сопряжение. Расстояния N1–C1 (Ar) и N1–C7 равны соответственно 1.367(3) и 1.449(3) Å. Остальные длины связей стандартные и мало отличаются от таковых, определенных для соединения II. В кристалле димерные молекулы IV объединены попарно (рис. 2б). Бензольные кольца в этих парах молекул, образованные атомами C10C11C12C13C14C15 и C10AC11AC12AC13AC14AC15A, практически параллельны друг другу в пределах трех градусов (рис. 2б). Водородных связей в димерах и между димерами не обнаружено. Упаковка молекул IV в кристалле представлена на рис. 2в.

В связи с тем что изучаемые соединения I–III имеют потенциальную цитотоксическую активность, которая ослабляется при комплексообразовании, представляло интерес изучить электроннодонорные свойства молекул. Так как процессы комплексообразования во многом аналогичны процессам протонирования, были записаны электронные спектры поглощения этанольных растворов соединений I–III в интервалах pH от 7.5 до 1.5 (среда HCl). Электронные спектры I–III (рис. 3) характеризуются наличием полосы поглощения в области 240–246 нм ($\pi\pi^*$ -переходы ароматических колец) и широким малоинтенсивным плечом в области 300 нм ($n\pi^*$ -переходы с участием неподеленных электронных пар азота, кислорода и хлора). При постепенном добавлении кислоты к растворам I и II (рис. 3а, 3б) наблюдается тенденция к длинноволновому смещению полос поглощения. В спектрах присутствуют изобестические точки, что указывает на равновесие реакции протонирования. Процесс обратимый. Рассчитанные константы протонирования составляют 4.68 ± 0.14 для I и 4.11 ± 0.13 для II. Величины констант соответствуют таковым для протонирования атома азота вторичных ароматических аминов [16].

Добавление кислоты к этанольному раствору III (рис. 3в) приводит к более сложным изменениям в спектре. Наряду с длинноволновым смещением полос $\pi\pi^*$ - и $n\pi^*$ -переходов наблюдается появление дополнительной длинноволновой полосы поглощения в области 362–364 нм, характерной для азосоединений. Процесс неравновесный, необратимый и не сопровождается появлением изобестических точек. Вероятно, добавление соляной кислоты в этанольный раствор III инициирует его димеризацию, приводящую к образованию соединения IV.

Работа выполнена при поддержке Программы РУДН “5-100”.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Ingold K.U.* // Chem. Rev. 1961. V. 61. № 6. P. 563.
2. *Денисов Е.Т.* Окисление и деструкция карбоцепных полимеров. Л.: Химия, 1990. 288 с.
3. *Ambelang J.C., Kline R.H., Lorenz O.M. et al.* // Rubber Chem. Technol. 1963. V. 36. № 5. P. 1497.
4. *Рогинский В.А.* Фенольные антиоксиданты: Реакционная способность и эффективность. М.: Наука, 1988. 247 с.
5. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2012. 1216 с.
6. *Вознесенская Т.Г.* // Клиническая фармакология и терапия. 1999. № 1. С. 34.
7. *Horner J., Matthews P., Waldmann R.* // J. Psychopharmacology. 2010. V. 25. P. 1277. <https://doi.org/10.1177/0269881110372544>
8. *Шевкун Н.А., Варламов А.В., Сяткин С.П., Кутяков С.В.* // Тез. междунар. конгресса "Здоровье и образование в XXI веке". 2013. Москва. РУДН. Т. 2. С. 215.
9. *Сяткин С.П., Березов Т.Т., Неборак К.В. и др.* // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2011. № 10. С. 53.
10. *Сяткин С.П., Федорончук Т.В., Гридина Н.Я. и др.* // Вестн. РУДН. Серия Медицина. 2010. № 3. С. 9.
11. *Волков С.В., Кутяков С.В., Левов А.Н. и др.* // Химия гетероцикл. соединений. 2007. № 4. С. 544.
12. *Волков С.В., Кутяков С.В., Левов А.Н. и др.* // Химия гетероцикл. соединений. 2007. № 10. С. 1486.
13. *Sheldrick G.M.* // Acta Cryst. A. 2008. V. 64. P. 112. <https://doi.org/10.1107/S0108767307043930>
14. *Бек М., Надьнал И.* Исследование комплексообразования новейшими методами. М.: Мир, 1989. 549 с.
15. *Альберт А., Сержент Е.* Константы ионизации кислот и оснований. М.; Л.: Химия, 1964. 173 с.