

УДК 548.564/737:547.854.7

**СУПРАМОЛЕКУЛЯРНАЯ СТРУКТУРА 6-ФЕНИЛ-2-ХЛОРПИРИМИДИН-4-КАРБОКСАМИДА И ЕГО КОМПЛЕКСОВ С ДИОКСАНОМ И ЭТАНОЛОМ**© 2007 Т.В. Рыбалова, В.П. Кривопапов, Ю.В. Гатилов,  
О.Н. Никуличева, О.П. Шкурко\**Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН**Статья поступила 5 июля 2006 г.*

Установлено образование устойчивого комплекса 6-фенил-2-хлорпиримидин-4-карбоксамида с диоксаном состава 2:1. Строение комплекса изучено методами молекулярной спектроскопии (раствор в хлороформе) и методами термодериватографии и РСА (кристаллическая фаза). В кристалле комплекса формируется супрамолекулярная структура с участием centrosymmetric димерных ассоциатов молекул амида, связанных молекулами диоксана с участием межмолекулярных водородных связей в бесконечные ступенчатые ленты. Эти ленты уложены в стопки посредством парных  $\pi$ -стекингов-взаимодействий "амидопиримидин—амидопиримидин". Комплекс того же карбоксамидопроизводного пиримидина с этанолом состава 2:1 малоустойчив и имеет другое строение. Молекулы этанола располагаются в свободных полостях стопок, образованных синтоном "амидопиримидин—амидопиримидин".

**Ключевые слова:** 6-фенил-2-хлорпиримидин-4-карбоксамида, комплексы с диоксаном и этанолом, супрамолекулярная структура, ТГА, ДТА, РСА.

Заметный интерес, проявляемый к амидам гетероциклических кислот, вызван обнаружением среди них соединений, обладающих широким спектром биологической активности. В частности, некоторые производные карбоксамидов шестичленных азотистых гетероциклов обладают противовирусной активностью [1], проявляют свойства антиконвульсантов [2], антагонистов  $\alpha$ -адренорецепторов [3], модуляторов и  $\text{Na}^+$  [2], и  $\text{K}^+$ -каналов [4], что позволяет рассматривать их в качестве перспективных соединений при создании эффективных лекарственных средств для лечения и профилактики целого ряда распространенных заболеваний [2]. Рассмотрение механизмов их биологического действия на молекулярном уровне предполагает реализацию комплементарного связывания с подобными амидными группировками олиго- и полипептидов, входящих в состав биологических рецепторов и ферментных систем. Наиболее простой моделью такого комплементарного связывания может служить самоассоциация амидов кислот. Происходящее при этом связывание нейтральных молекул амида посредством водородных связей может приводить к формированию различных ассоциатов (см. [5] и ссылки). Наличие в молекуле амида ароматических или гетероароматических фрагментов дает возможность осуществлять дизайн организованных, супрамолекулярных структур в кристаллической фазе [6]. Так, молекулы бензамида при кристаллизации образуют структуры с  $P2_1/c$ -группой симметрии [7]. В этом случае за счет возникновения межмолекулярных водородных связей между атомами кислорода и протонами амидных групп образуются двумерные слои полиассоциатов с трансляцией димерных фрагментов в одном направлении — по оси  $b$ . В свою очередь, сформированные таким образом ленты полиассоциатов укладываются в стопки, ориентированные по оси  $a$ . Подобным образом построены молекулярные ансамбли карбоксамидов пиримидина

\* E-mail: oshk@nioch.nsc.ru

[ 8, 9 ], пиразина [ 10 ] и хинолина [ 11 ]. Более сложной оказывается кристаллическая структура при наличии в молекуле наряду с карбоксамидной функцией амино- или ациламиногруппы. Образованные ими димерные ассоциаты также сохраняют способность к межмолекулярному связыванию и формированию цепей вдоль одной из осей кристалла [ 12 ].

В последние годы было показано, что образование в таких молекулярных ансамблях различных каналов и межслоевых полостей может способствовать внедрению в них и молекулярному связыванию других небольших молекул и формированию еще более сложных молекулярных ансамблей. Образование нескольких водородных связей между молекулами "хозяина" и "гостя" способствует стабилизации системы и закреплению благоприятной конформации "хозяина". В качестве "гостей" могут выступать молекулы воды, низших спиртов, ДМСО, диоксана, формамида, ацетамида и других амидов [ 13—15 ]. Такие молекулярные ансамбли достаточно устойчивы и по своему характеру отличаются от соединений "включения", в которых небольшие молекулы внедряются в свободные межмолекулярные полости и не образуют устойчивых связей с молекулами "хозяина". Так, *o*-ацетидабензамид в кристаллическом состоянии образует шестичленные циклические ассоциаты, которые в плоскости имеют сотовую топологию, создавая тем самым достаточные по размеру ячейки для внедрения таких "гостей", как молекулы пропанола, бутанола, хлороформа, дихлорэтана и диоксана [ 16 ]. Поскольку обе амидные группировки, участвующие в формировании циклических ассоциатов, располагаются по периферии образующихся сотовых ячеек, то закрепление упомянутых молекул внутри ячеек за счет образования прочных водородных связей становится невозможным, что приводит к легкому удалению их из кристаллосольватов [ 16 ].

При разработке методов синтеза ряда биологически активных карбоксамидопиримидинов нами была обнаружена способность 6-фенил-2-хлорпиримидин-4-карбоксиамида (**1**) к образованию ассоциатов с диоксаном и этанолом [ 17 ]. Так кристаллизация карбоксиамида **1** из этанола с добавкой диоксана приводит к получению устойчивого комплекса с диоксаном (**2**) состава 2:1, не теряющего молекулу диоксана при кратковременном прогреве образца в вакууме при температуре до 50 °С. При кристаллизации карбоксиамида **1** из этанола без диоксана образуется значительно менее устойчивый комплекс с растворителем (**3**) состава 2:1, который постепенно отщепляет этанол в вакууме уже при комнатной температуре. Изучение строения комплексов **2** и **3** показало их существенное различие.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

**6-Фенил-2-хлорпиримидин-4-карбоксиамид (1)** получен гидролизом 6-фенил-2-хлорпиримидин-4-карбонитрила [ 18 ] по методике [ 19 ],  $T_{пл} = 183,5—184,0$  °С (иглы из бензола). Кристаллический образец **1** в виде тонких пластинок получен при медленной возгонке этого образца в вакууме 1 мм рт. ст. при 150—160 °С.

Комплекс с диоксаном (**2**) получен кристаллизацией амида **1** из смеси этанол—диоксан (3:1) с последующим выдерживанием кристаллов в вакууме при 40—50 °С в течение 30 мин. Найдено, %: С 56,19; Н 4,45; N 15,16.  $C_{11}H_8ClN_3O \cdot 0,5C_4H_8O_2$ . Вычислено, %: С 56,22; Н 4,36; N 15,13.

Комплекс **3** приготовлен кристаллизацией амида **1** из этанола с последующим высушиванием кристаллов на воздухе.  $T_{пл}$  образцов **1**, **2** и **3** одинакова. Данные ИК и спектров ЯМР  $^1H$  приведены в табл. 1.

ИК спектры образцов **1**, **2** и **3** в  $CHCl_3$  записаны на спектрофотометре Specord M-80. Спектры ЯМР  $^1H$  этих образцов записаны на приборе Bruker WP-200 SY (200,13 МГц) в  $CDCl_3$ , внутренний стандарт — остаточный сигнал  $CHCl_3$  при 7,24 м.д. Масс-спектры высокого разрешения регистрировали на приборе Finnigan MAT 8200 при прямом вводе образца в источник ионов. Данные ДТА и ТГА для комплекса **2** получены на дериватографе системы Paulik (фирмы MOM, Венгрия) при скорости нагревания образца (70,6 мг) 5 °С·мин<sup>-1</sup>.

Рентгеноструктурное исследование амида **1** провели на дифрактометре Syntex P2<sub>1</sub> ( $CuK_{\alpha}$ -излучение, графитовый монохроматор), комплексов **2** и **3** — на дифрактометре Bruker P4 ( $MoK_{\alpha}$ -

Т а б л и ц а 1

Данные спектров ЯМР  $^1\text{H}$  карбоксамида **1** и комплексов **2** и **3**

Образец	Химический сдвиг, $\delta$ , м.д.					Валентные колебания, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$	
	N—H(a)	H(b)	H(5)	Ph	$\text{CH}_2$ , $\text{CH}_3$	C=O	N—H
<b>1</b>	7,69	6,00	8,45	7,47—7,57 м, (3H); 8,14—8,21 м, (2H)	—	1704	3394, 3513
<b>2</b>	7,68	6,07	8,44	7,43—7,58 м, (3H); 8,10—8,22 м, (2H)	3,68 с ( $\text{CH}_2$ ) <sub>4</sub> Диоксан	1703	3394, 3514
<b>3</b>	7,67	5,80	8,46	7,46—7,57 м, (3H); 8,14—8,20 м, (2H)	1,22 т (3H), 3,70 кв (2H) Этанол	1704	3394, 3514

излучение, графитовый монохроматор). Кристаллографические данные и параметры уточнения структур **1—3** приведены в табл. 2. Интенсивность отражений измеряли стандартным методом  $\theta/2\theta$ -сканирования. Структуры расшифровали прямым методом по программе SHELXS-97 и уточнили методом наименьших квадратов в анизотропном приближении по программе SHELXL-97 с использованием всех отражений. Положения атомов водорода взяли из разностного синтеза и уточнили изотропно. Координаты атомов депонированы в Кембриджскую базу структурных данных (CCDC 622805-622807) и могут быть получены у авторов.

Т а б л и ц а 2

Кристаллографические данные соединений **1—3**

Параметр	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
Формула	$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}$	$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}+1/2(\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2)$	$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}+1/2(\text{C}_2\text{H}_6\text{O})$
Формульный вес	233,65	277,71	256,69
Сингония	Триклинная	Триклинная	Триклинная
Простр. группа	<i>P</i> -1	<i>P</i> -1	<i>P</i> -1
Параметры ячейки			
<i>a</i> , Å	7,053(2)	5,0319(6)	5,0560(7)
<i>b</i> , Å	11,941(3)	10,384(1)	9,897(2)
<i>c</i> , Å	12,700(3)	12,597(1)	12,602(2)
$\alpha$ , град.	98,17(2)	90,710(8)	87,90(1)
$\beta$ , град.	100,22(2)	95,601(9)	84,10(1)
$\gamma$ , град.	90,89(2)	95,261(11)	85,00(1)
Объем ячейки, Å <sup>3</sup>	1041,0(4)	652,1(1)	624,6(2)
<i>Z</i> ; $\rho$ (расч.), г/см <sup>3</sup>	4; 1,491	2; 1,414	2; 1,365
Прибор	Syntex P2 <sub>1</sub>	Bruker P4	Bruker P4
Излучение	$\text{CuK}_\alpha$	$\text{MoK}_\alpha$	$\text{MoK}_\alpha$
Область по $\theta$ , град.	3,58—64,94	1,97—24,99	2,07—25,00
$\mu$ , мм <sup>-1</sup>	3,096	0,294	0,298
Размер кристалла, мм	0,10×0,50×0,60	0,12×0,24×1,16	0,15×0,50×1,03
Отражений измер./независ.	3856 / 3539	2564 / 2279	2467 / 2175
Число отражений $I > 2\sigma(I)$	2840	1938	1746
Число параметров	354	221	193
Учет поглощения	Эмпирически	По ованке	По ованке
Трансмиссия мин.-макс.	0,58—1,00	0,91—0,97	0,90—0,97
<i>R</i> -фактор для $I > 2\sigma(I)$	$R_1 = 0,0446$ $wR_2 = 0,1190$	$R_1 = 0,0373$ $wR_2 = 0,1044$	$R_1 = 0,0522$ $wR_2 = 0,1667$
<i>R</i> -фактор для всех отражений	$R_1 = 0,0577$ $wR_2 = 0,1294$	$R_1 = 0,0436$ $wR_2 = 0,1098$	$R_1 = 0,0632$ $wR_2 = 0,1769$
GOOF	1,024	1,057	1,110

## ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  карбоксиамида **1** в растворе  $\text{CDCl}_3$  протоны  $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$  группы проявляются в виде двух уширенных сигналов одинаковой интенсивности. Сигнал при 7,69 м.д. принадлежит протону  $\text{N—H(a)}$ , связанному межмолекулярной водородной связью с атомом кислорода, и сдвинут в слабое поле на 1,69 м.д. относительно второго сигнала  $\text{N—H(b)}$  при 6,00 м.д.

Данные спектра ЯМР  $^1\text{H}$  комплекса **2** хорошо согласуются с приведенным выше элементарным составом, найденным методом микроанализа. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  комплекса **2** присутствует сигнал четырех  $\text{CH}_2$ -групп диоксана при 3,68 м.д. с интегральной интенсивностью 4:1 относительно интенсивности сигнала протона  $\text{H(5)}$  пиримидинового кольца. Протоны амидной группы  $\text{—C}(=\text{O})\text{NH}_2$  проявляются в виде двух уширенных сигналов одинаковой интенсивности, отстоящих друг от друга на 1,66 м.д. Положение этих сигналов и ароматических протонов в спектрах самого амида **1** и комплекса **2** практически идентично (см. табл. 1). Отмеченные факты свидетельствуют об образовании димерных ассоциатов с участием атома кислорода амидной группы одной молекулы и протона амидной группы другой молекулы как в случае самого амида **1**, так и его комплекса с диоксаном **2**. В ИК спектрах амида **1** и его комплекса **2** (в  $\text{CHCl}_3$ ) полосы валентных колебаний  $\text{C=O}$  и  $\text{N—H}$  полностью совпадают. В масс-спектре высокого разрешения комплекса **2** зафиксированы обе линии молекулярных ионов для диоксана ( $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$ ,  $M^+$  88,0544, вычислено 88,0524) и карбоксиамида **1** ( $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}$ ,  $M^+$  233,0354, вычислено 233,0356).

Изучение комплекса **2** методом термодериватографического анализа (рис. 1) показало, что при постепенном нагревании эндотермический процесс, связанный с потерей молекулы диоксана, происходит только при температуре около 117 °С. При этом количественное уменьшение массы образца (15,9 %) соответствует рассчитанному значению для приведенной выше молекулярной формулы комплекса. Тепловой эффект этого эндотермического процесса составляет 38,95 кДж/моль, что в расчете на одну водородную связь карбоксамидного димера с молекулой диоксана приходится ~19,5 кДж/моль и характеризует ее как водородную связь средней прочности.

Для установления характера столь прочного связывания одной молекулы диоксана с двумя молекулами карбоксамидопиримидина (нумерация соответствующих атомов приведена на рис. 2) нами был проведен рентгеноструктурный анализ самого карбоксиамида **1** (рис. 3 и 4, а) и комплекса **2** (рис. 4, б) в кристалле. Кроме того, мы сопоставили кристаллографические характеристики комплексов с диоксаном **2** и с этанолом **3** (рис. 4, в).

Длины связей и валентные углы молекулы карбоксамидопиримидина в пределах погрешностей одинаковы во всех исследованных кристаллах **1—3**. Амидная группа и пиримидиновый цикл практически копланарны и лишь в комплексе **2** межплоскостной угол достигает максимального значения 5,4(1)°. Отметим различную ориентацию фенильного кольца в двух кристаллографически независимых молекулах карбоксиамида **1** — межплоскостные углы 3,9(1)° и 25,37(7)° (см. рис. 2). В комплексах **2** и **3** этот угол равен 20,93(9) и 22,8(1)° соответственно.

В исследованных кристаллах **1—3** реализуется наиболее распространенный среди амидов [5] синтон — димер "амид—амид". В комплексах **2** и **3** это центросимметричный синтон, а в карбоксамиде **1** — нецентросимметричный, объединяющий две независимые молекулы (см. рис. 2). Параметры водородных связей  $\text{N2—H2B...O1}$  этого синтона следующие (приведены  $\text{N—H}$ ,  $\text{H...O}$  в Å,  $\text{N—H...O}$  в град.): 0,83(3), 2,11(4), 172(3) и 0,87(4), 2,03(4), 173(2) в **1**; 0,85(4), 2,04(4), 178(3) в **2**; 0,92(2), 1,99(2), 176(3) в **3**.

Другой синтон, наблюдающийся в кристаллах **1—3**, пред-

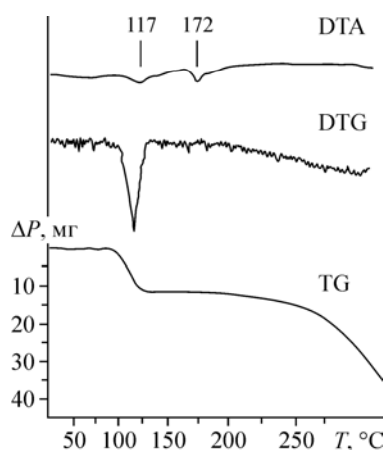


Рис. 1. Дериватограмма комплекса **2** ( $P = 70,6$  мг,  $v = 5$  °С·мин $^{-1}$ ,  $\tau = 50$  мин)

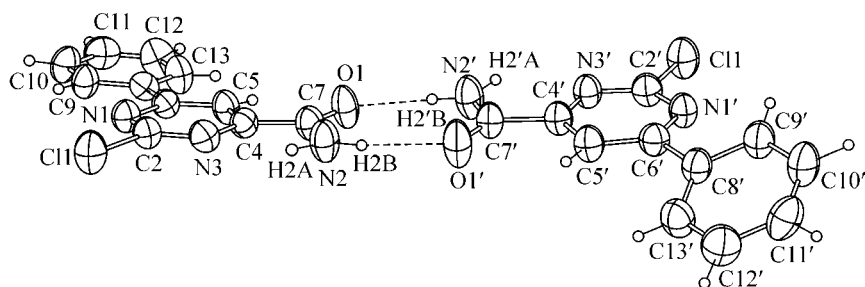
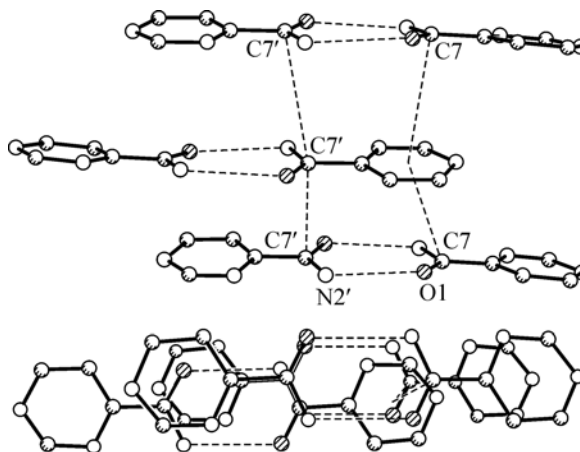


Рис. 2. Структура и нумерация атомов димера пиридинкарбоксиамида **1**

Рис. 3. Стопки димеров, ориентированные вдоль оси *a*, в кристалле **1** (вид сбоку — *вверху*, вид сверху — *внизу*, атомы хлора и фенильные группы не показаны)



ставляет собой стопочную укладку димеров, объединенных взаимодействием антипараллельных полярных амидо-пиридино-вых фрагментов, аналогично  $\pi$ -стекинг-взаимодействию [20]. В стопке димеров кристалла **1**, направленной вдоль оси *a*, расстояния между амидопиридиновыми плоскостями составляют 3,22 и 3,63 Å, расстояния центроид (пиридин)—C7 3,661, 3,711 Å; C7'—C7' 3,541, 3,775 Å (см. рис. 3).

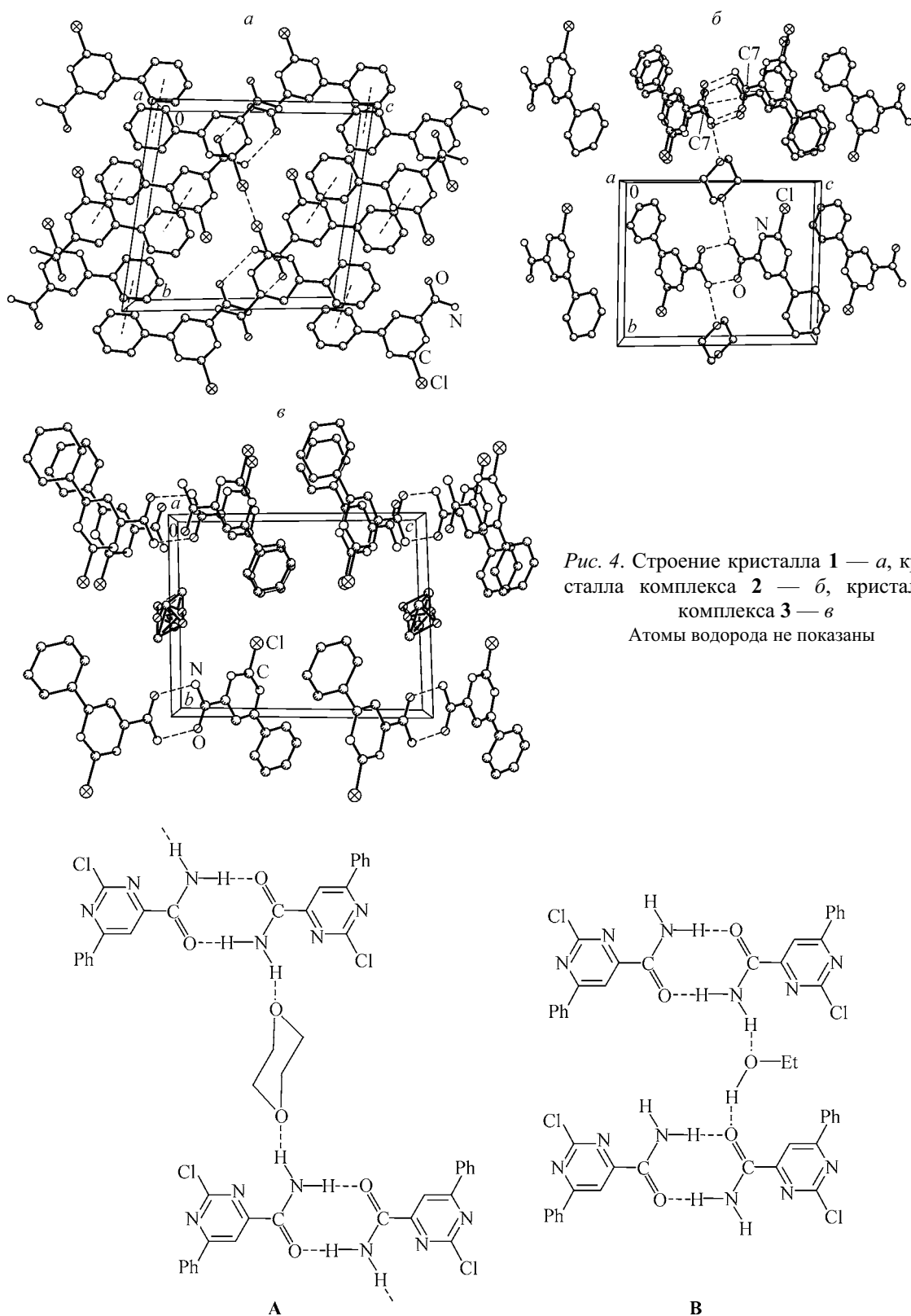
Похожую укладку можно отметить в бензамиде [7], однако, например, в кристалле пиколинамида [8] она заметно отличается. Стопки димеров **1** связаны в слои парными  $\pi$ -стекинг-взаимодействиями пиридин—фенил (межцентровое 3,890, межплоскостное 3,39 Å) (см. рис. 4, *a*). Наконец парное  $\pi$ -стекинг-взаимодействие фенил—фенил (межцентровое 3,957, межплоскостное 3,49 Å) объединяет слои в 3D супрамолекулярную архитектуру. Можно отметить также слегка сокращенный контакт C11...C11 3,458(2) Å.

Строение комплекса **2** иное, здесь следует выделить centrosymmetricкий синтон **A** (см. схему) с участием молекулы диоксана, объединяющий димеры в бесконечные ленты вдоль направления *b*—*a* (см. рис. 4, *b*). Параметры водородной связи N—H...O этого синтона: N—H 0,92(2), H...O 1,99(2) Å, N—H...O 176(2)°. Ленты димеров уложены в стопки благодаря вышеупомянутому синтону амидопиридин—амидопиридин (расстояния центроид—C7 3,434, C7—C7 3,394 Å, межплоскостное 3,28 Å).

Иным является строение комплекса **3**, в котором молекулы этанола сильно разупорядочены у центров симметрии (см. рис. 4, *в*), возможный трансляционно симметричный синтон **B** (см. схему), который объединял бы димеры в ленты, не реализуется. В случае его реализации расстояние N...O (N—H...O—H...O) соседних димеров было бы примерно 6,0 Å, однако реально это расстояние равно 7,690 Å. Таким образом, молекула этанола связывается с группами либо N—H, либо C=O. В результате ассоциаты этанол—димер укладываются в стопки вдоль оси *a* благодаря синтону "амидопиридин—амидопиридин" (расстояния центроид—C7 3,474, C7—C7 3,330 Å, межплоскостное 3,29 Å). Заметим, что стопки уложены так, что молекулы этанола располагаются в свободных полостях.

Поэтому такая связь этанола является непрочной, и комплекс **3** легко теряет молекулу спирта не только при нагреве, но и при длительном хранении. При растворении в хлороформе оба комплекса распадаются на составляющие компоненты, на что указывает полная идентичность ИК спектров образцов карбоксиамида **1** и комплексов **2** и **3** (см. табл. 1).

Таким образом, показано образование устойчивого комплекса гетероароматического амида и диоксана, молекулярное связывание которых посредством водородных связей обеспечивает



организацию супрамолекулярной структуры в кристалле. Устойчивости структуры способствует также  $\pi$ -стэкинг ароматических колец.

Авторы выражают благодарность Российскому фонду фундаментальных исследований (проект 06-03-32229) за финансовую поддержку.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. PCT Int. Appl. WO 00/10569 // Chem. Abstr. – 2000. – **132**. – 194392.
2. PCT Int. Appl. WO 01/68612 // Ibid. – 2001. – **135**. – 257270.
3. Pat. Eur 520882 // Ibid. – 1993. – **118**. – 213105.
4. PCT Int. Appl. WO 02/066036 // Ibid. – 2002. – **137**. – 185506.
5. Kuduwa S.S., Blaster D., Boese R., Desiraju G.R. // J. Org. Chem. – 2001. – **66**. – P. 1621 – 1626.
6. Desiraju G.R. // J. Mol. Struct. – 2003. – **656**. – P. 5 – 15.
7. Blake C.C.F., Small R.W.H. // Acta Crystallogr. (B). – 1972. – **28**. – P. 2201 – 2206.
8. Takano T., Sasada Y., Kakudo M. // Acta Crystallogr. – 1966. – **21**. – P. 514 – 522.
9. Aakeroy C.B., Beatty A.M., Helfrich B.A. // J. Amer. Chem. Soc. – 2002. – **124**. – P. 14425 – 14432.
10. Ro G., Sorum H. // Acta Crystallogr. (B). – 1972. – **28**. – P. 1677 – 1684.
11. Gdaniec M., Jaskolski M., Kosturkiewicz Z. // Ibid. – 1977. – **33**. – P. 3558 – 3561.
12. Mazurek J., Lis T., Jaszold-Howorko R. // Polish J. Chem. – 1995. – **69**. – P. 1679 – 1686.
13. Edgar R., Schultz T.M., Rasmussen F.B. et al. // J. Amer. Chem. Soc. – 1999. – **121**. – P. 632 – 637.
14. Kobayashi K., Sato A., Sakamoto S., Yamaguchi K. // Ibid. – 2003. – **125**. – P. 3035 – 3045.
15. Nangia A., Desiraju G. // Chem. Commun. – 1999. – P. 605 – 606.
16. Barnett S.A., Tocher D.A., Vickers M. // Cryst. Eng. Commun. – 2006. – **8**. – P. 313 – 319.
17. Никуличева О.Н., Кривопалов В.П., Шкурко О.П. // Тезисы докл. VII конф. "Аналитика Сибири и Дальнего Востока". – Новосибирск, 2004. – **1**. – С. 249.
18. Boulton A.J., Hurst D.T., McOmie J.F.W., Tute M.S. // J. Chem. Soc. (C). – 1967. – P. 1202 – 1204.
19. Шкурко О.П., Мамаев В.П. // Химия гетероцикл. соед. – 1977. – С. 821 – 824 [Chem. Heterocycl. Compd. – 1977. – **13**. – P. 669 – 672 (Engl. Transl.)].
20. Meyer E.A., Castellano R.K., Diederich F. // Angew. Chem. Int. Ed. – 2003. – **42**. – P. 1210 – 1250.