

УДК 548.737

**СТРУКТУРА НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПЕРГИДРОПИРИМИДИН-2-ОНОВ
И МЕЖМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В ИХ КРИСТАЛЛАХ****Е.В. Миронова, Д.Б. Криволапов, И.А. Литвинов, Л.В. Мустакимова, В.А. Мамедов***Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН, Казань, Россия*

E-mail: katy@iopc.ru

Статья поступила 11 июля 2016 г.

Выполнено рентгеноструктурное исследование шести новых производных пергидропиримидин-2-онов, полученных в трехкомпонентной системе: мочевины, ароматические альдегиды и дихлорметилацетилбензоилметаны. Молекулы исследованных соединений имеют три хиральных центра, но из четырех возможных диастереомерных пар для каждого из соединений получены кристаллы только одного диастереомера, причем четыре из них кристаллизуются в виде истинных рацематов, два — в виде рацемических конгломератов. Кристаллы пяти соединений являются кристаллосольватами с молекулами растворителя различной природы (вода, ацетонитрил, диметилформамид, диметилсульфоксид). Кристаллы исследованных соединений стабилизируются как классическими водородными связями типа N—H···O и O—H···O, так и взаимодействиями C—H···O-типа.

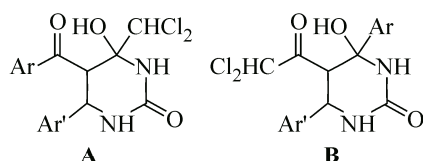
DOI: 10.15372/JSC20170209

Ключевые слова: пергидропиримидин-2-оны, кристаллическая и молекулярная структура, рентгеноструктурный анализ.

ВВЕДЕНИЕ

Пергидропиримидин-2-оны [1] представляют собой важный класс гетероциклических соединений, обладающих высокой фармакологической активностью [2—8]. В последние годы появилось много данных о том, что производные этого ряда способны выступать в качестве модуляторов кальциевых каналов [3], селективных антагонистов α_1 -адренорецепторов [4], ингибиторов митотического кинезина Eg5 [4] и др. Близкие структурные аналоги данных соединений были отмечены как эффективные противовирусные (гепатит В) препараты [7].

Основным способом получения таких соединений является реакция Биджинелли [9], которая впервые была опубликована более столетия назад, но до сих пор не утратила своей значимости. Синтетиками регулярно предпринимаются попытки модификации исходных продуктов реакции с целью получения ряда других производных подобных гетероциклов [10—13]. Однако данные об исследовании кристаллической и молекулярной структуры соответствующих соединений в литературе немногочисленны [12—18], хотя этот аспект является весьма важным, так как при использовании нестандартных исходных для реакции Биджинелли имеет место образование неожиданных продуктов [1]. Например, при использовании в реакции Биджинелли вместо кетоэфира дихлордиметилароилметанов [18, 19] образуется один из двух или оба региоизомерных пергидропиримидина (А и В), выбор между которыми с использованием спектроскопических методов (ИК, ЯМР) и методов масс-спектрометрии требовал большого числа экспериментов и значительного машинного времени.



1: Ar = C₆H₅, Ar' = 4-ClC₆H₄; **2:** Ar = C₆H₅, Ar' = 2-IC₆H₄; **3:** Ar = C₆H₅, Ar' = 3-IC₆H₄;
4: Ar = C₆H₅, Ar' = 4-Me₂NC₆H₄; **5:** Ar = C₆H₅, Ar' = 4-O₂NC₆H₄; **6:** Ar = 4-ClC₆H₄, Ar' = 4-BrC₆H₄

Кроме того, для пиримидинов, имеющих в своем составе три асимметричных атома углерода, можно предположить четыре возможные диастереомера и дополнительно к ним четыре энантиомерные формы. В связи с этим было проведено рентгеноструктурное исследование серии соответствующих производных **1—6**, результаты которого представлены в данном сообщении. Результаты рентгеноструктурного исследования соединений **1, 5, 6** были опубликованы нами ранее в статье [19], в данной статье обсуждаются совместно с результатами исследования структуры соединений **2—4**.

Рентгеноструктурный анализ кристаллов соединений **2—4** проведен на автоматическом четырехкружном дифрактометре Eragf-Nonius CAD-4: графитовый монохроматор, $\lambda(\text{CuK}\alpha) = 1,54184 \text{ \AA}$, температура 293 К, $\omega/2\theta$ -сканирование, учет поглощения эмпирический. Параметры ячеек, детали расшифровки и уточнения структур соединений **2—4** приведены в табл. 1. Определение параметров элементарных ячеек и предварительная обработка экспериментальных данных выполнены с использованием программы MolEN [20] на ЭВМ DEC Alpha Station

Т а б л и ц а 1

Параметры кристаллов соединений **2—4** и условия рентгеноструктурных экспериментов

Параметр	2	3	4
Цвет, габитус	Бесцветные, призматической формы	Бесцветные, игольчатые	Бесцветные, призматической формы
Брутто формула	C ₂₀ H ₂₁ Cl ₂ IN ₂ O ₄ S (C ₁₈ H ₁₅ Cl ₂ IN ₂ O ₃ C ₂ H ₆ OS)	C ₂₀ H ₁₈ Cl ₂ IN ₃ O ₃ (C ₁₈ H ₁₅ Cl ₂ IN ₂ O ₃ C ₂ H ₃ IN)	C ₂₀ H ₂₁ Cl ₂ N ₃ O ₃
Сингония	Моноклинная	Триклинная	Ромбическая
Пространственная группа	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>	<i>P</i> -1	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁
Параметры элементарной ячейки: <i>a, b, c, \AA</i> ; α, β, γ , град.	8,290(6), 17,042(5), 16,52(1); β 99,95(5)	6,604(6), 12,680(6), 13,971(7); 109,70(4), 94,70(5), 95,10(5)	6,3194(9), 15,751(7), 19,038(8)
Объем, \AA^3 ; <i>Z</i>	2299(2); 4	1089(1); 2	1895(3); 4
Молекулярный вес	583,25	546,17	422,30
Плотность (выч.), г/см ³	1,69	1,67	1,48
Коэффициент поглощения, μ , см ⁻¹	141,9	140,4	33,2
$\theta_{\text{min}} / \theta_{\text{max}}$	3,8 / 74,2	3,7 / 74,5	3,6 / 74,4
<i>R</i> _{int}	0,0310	0,0286	0
Количество отражений с $I \geq 2\sigma(I)$	2876	2390	1331
Число уточняемых параметров	272	272	255
Окончательные значения факторов расходимости	<i>R</i> ₁ 0,0757, <i>wR</i> ₂ 0,2493	<i>R</i> ₁ 0,0846, <i>wR</i> ₂ 0,2798	<i>R</i> ₁ 0,0562, <i>wR</i> ₂ 0,1612
Параметр Флака	—	—	0,37(4)*
Номер CCDC	1487776	1487778	1487777

* Возможно рацемическое двойникование.

200. Структуры расшифрованы прямым методом по программе SIR [21]. Структуры уточнены вначале в изотропном, затем в анизотропном приближении по программе SHELX-97 [22] из комплекса программ WinGX [23]. Атомы водорода молекул **2—4** (кроме атома Н(4) в структуре **4**) помещены в геометрически рассчитанные положения и включены в уточнение в модели "наездника". Атом водорода Н(4) в структуре **4** выявлен из разностных рядов электронной плотности и его вклад в структурные амплитуды учитывался с фиксированными позиционными и температурными параметрами в заключительной стадии уточнения. Все рисунки и анализ межмолекулярных взаимодействий выполнены с помощью программы PLATON [24] в представлении анизотропных тепловых колебаний неводородных атомов с вероятностью 30 %.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате рентгеноструктурного исследования выяснилось, что соединения **1—6** кристаллизуются в виде изомера **A** (см. схему выше). Соединения **1—6** имеют три хиральных центра: атомы С(4), С(5) и С(6), конфигурации которых для каждой из молекул приведены в табл. 2. Только соединение **4** кристаллизуется в индивидуальном виде, все остальные кристаллы являются сольватами и включают молекулы растворителя. Так, кристалл соединения **1** является сольватом с диметилформамидом состава 1:1, соединения **2** — сольватом с диметилсульфоксидом состава 1:1, соединения **3** — сольват с ацетонитрилом также состава 1:1, соединения **5** — сольват с диметилформамидом состава 1:2, а соединение **6** является семигидратом, атом кислорода молекулы воды находится в частном положении на оси второго порядка. Общий вид молекул соединений **1—6** показан на рис. 1 и 2. Для молекулы ацетонитрила в кристалле соединения **3** обнаружена разупорядоченность его по двум положениям с заселенностью 0,58 и 0,42 соответственно (см. рис. 1, в).

Длины связей и валентные углы в гетероцикле молекул **1—6** одинаковы в пределах ошибки эксперимента (все геометрические параметры изученных структур доступны для просмотра в Кембриджской базе кристаллоструктурных данных под соответствующими номерами в табл. 1 по ссылке deposit@ccdc.cam.ac.uk или <http://www.ccdc.cam.ac.uk>). Основные различия в геометрии молекул **1—6** связаны с разницей в углах поворота двух фенильных колец молекул относительно плоского четырех- или пятиатомного фрагмента гетероцикла. Конформация гетероцикла всех молекул, за исключением **2**, полукресло: для молекулы **1** фрагмент N(1)C(2)N(3)C(6) плоский в пределах 0,011(4) Å, атомы С(4) и С(5) отклонены от него на 0,298(5) и -0,495(5) Å соответственно; для молекулы **3** фрагмент N(1)C(2)N(3)C(6) плоский в пределах 0,001(8) Å, атомы С(4) и С(5) отклонены от него на -0,288(9) и 0,517(8) Å соответственно; для молекулы **4** фрагмент N(1)C(2)N(3)C(4) плоский в пределах 0,017(5) Å, атомы С(5) и С(6) отклонены от него на -0,446(6) и 0,312(6) Å соответственно; для молекулы **5** фрагмент N(1)C(2)N(3)C(4) плоский в пределах 0,038(3) Å, атомы С(5) и С(6) отклонены от него на -0,525(3) и 0,201(3) Å соответственно; для молекулы **6** фрагмент N(1)C(2)N(3)C(4) плоский в пределах 0,046(7) Å, атомы С(5)

Т а б л и ц а 2

Конфигурации хиральных центров в молекулах **1—6**

Соединение	Конфигурация хиральных центров			Пространственная группа	Тип кристалла	Торсионный угол Н(5)С(5)С(6)Н(6)
	С(4)	С(5)	С(6)			
1	<i>S</i>	<i>R</i>	<i>S</i>	<i>C2/c</i>	Рацемат	-175,7
2	<i>R</i>	<i>R</i>	<i>R</i>	<i>P2₁/n</i>	Рацемат	55,7
3	<i>S</i>	<i>R</i>	<i>S</i>	<i>P-1</i>	Рацемат	-172,0
4	<i>S</i>	<i>R</i>	<i>S</i>	<i>P2₁2₁2₁</i>	Конгломерат	174,6
5	<i>R</i>	<i>R</i>	<i>R</i>	<i>P-1</i>	Рацемат	-55,0
6	<i>S</i>	<i>R</i>	<i>S</i>	<i>C2</i>	Конгломерат	178,7

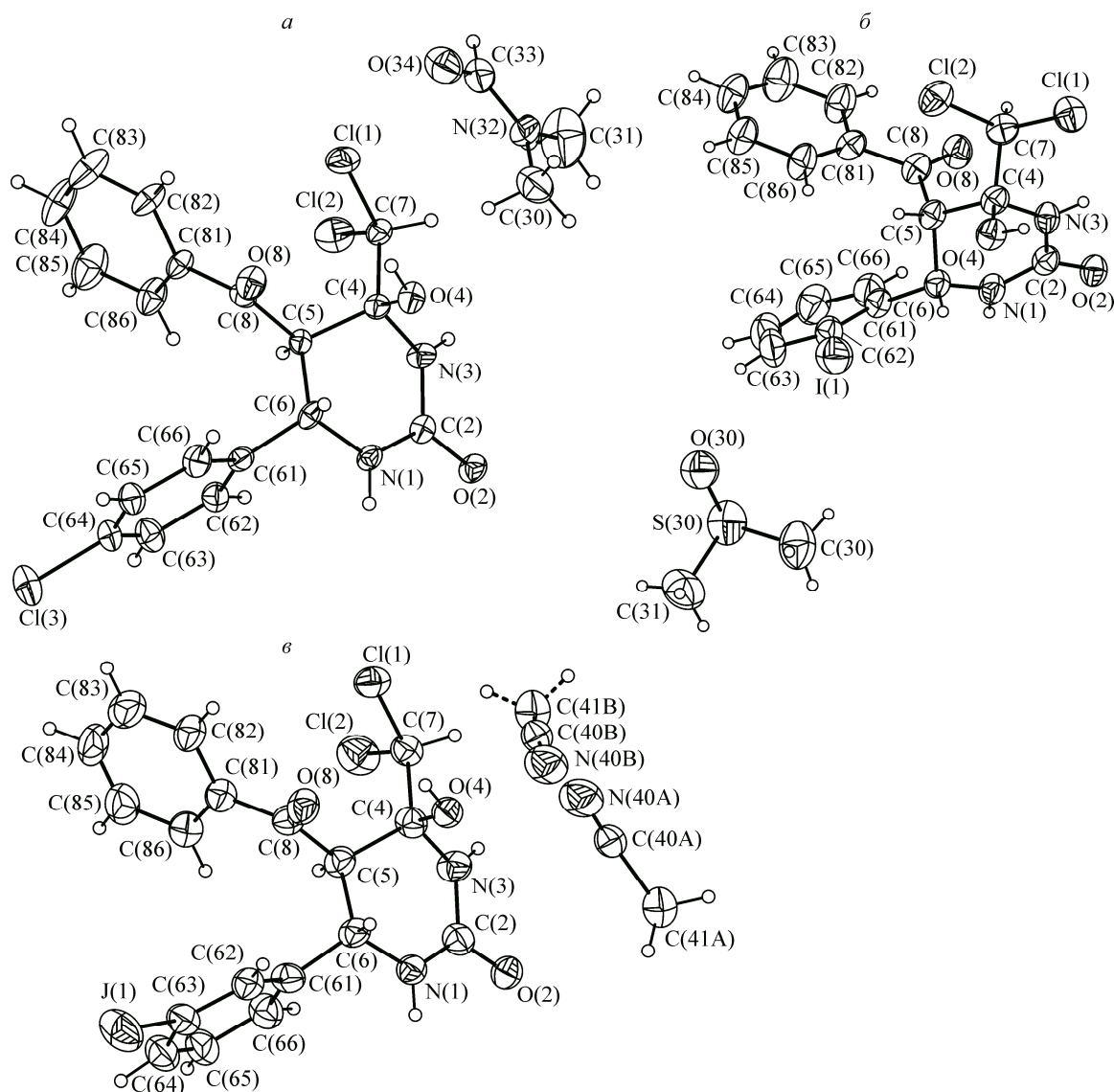


Рис. 1. Геометрия молекул соединений **1** (а), **2** (б) и **3** (в) в кристаллах

и C(6) отклонены от него на 0,458(9) и $-0,250(9)$ Å соответственно. В отличие от выше перечисленных молекул, гетероцикл молекулы **2** имеет конформацию *S-конверт*: атом C(5) отклонен от плоского в пределах 0,065(7) Å пятиатомного фрагмента N(1)C(2)N(3)C(4)C(6) на $-0,670(7)$ Å.

За счет классических водородных связей типа N—H \cdots O и O—H \cdots O (параметры см. в табл. 3) в кристаллах соединений **1—3** и **5**, содержащих молекулы ацетонитрила, диметилформамида или диметилсульфоксида, образуются ленты молекул (1D супрамолекулярная структура), но направления взаимодействий в кристалле различаются. Так, в кристаллах соединений **2** и **3** ленты молекул располагаются вдоль оси *0a* кристалла, соединения **1** — вдоль оси *0b* кристалла, а соединения **5** — вдоль оси *0c* кристалла. При этом во всех указанных случаях за счет водородной связи типа N—H \cdots O происходит образование димерных фрагментов молекул, которые далее соединяются между собой, образуя ленточную структуру. В качестве иллюстрации на рис. 3 представлен вид ленты молекул соединения **5** в кристалле.

В кристаллах соединений **4** и **6**, которые включают молекулу воды или вообще не содержат растворителя, за счет классических водородных связей (параметры см. в табл. 3) образуется слоевая структура, при этом слои параллельны плоскости *a0b* кристалла. Что касается взаимо-

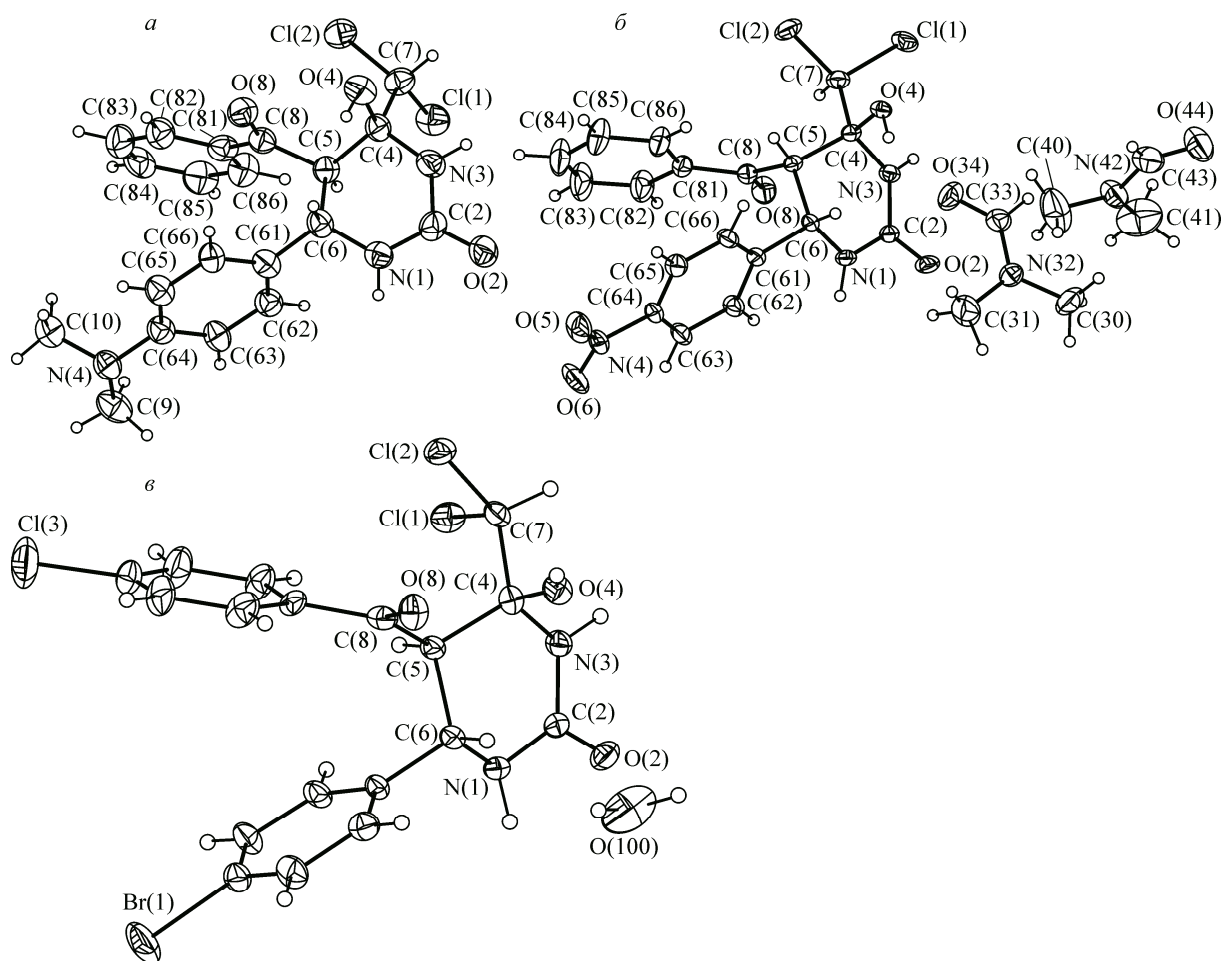


Рис. 2. Геометрия молекул соединений **4** (а), **5** (б) и **6** (в) в кристаллах

действий С—Н \cdots О-типа (параметры см. в табл. 3), то они, за исключением структуры **5**, не приводят к связыванию лент или слоев между собой, а лишь стабилизируют структуру уже имеющихся образований. В кристалле **5** взаимодействие С(66)—Н(66) \cdots О(4) (параметры см. в табл. 3) приводит к связыванию лент и образованию слоев молекул вдоль плоскости [110] кристалла. Интересно отметить, что в кристалле этого соединения одна из молекул диметилформамида связана с молекулой самого вещества лишь слабыми взаимодействиями С—Н \cdots О-типа (см. табл. 3), что, по-видимому, и обуславливает возможность удаления этой молекулы растворителя из кристаллической фазы (за время эксперимента наблюдалось падение интенсивности контрольных рефлексов на 39,5 %, проведена коррекция интенсивностей измеренных отражений), тогда как вторая молекула диметилформамида имеет более сильную межмолекулярную водородную связь О(4)—Н(4) \cdots О(34) с молекулой вещества (см. рис. 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате рентгеноструктурного исследования продуктов, полученных в трехкомпонентной системе мочевины, ароматических альдегидов и дихлорметилацетилбензоилметанов, выяснилось, что продукты реакции — пергидропиримидин-2-оны — кристаллизуются в виде региоизомера А (см. схему). Все исследованные соединения имеют три хиральных центра, при этом большинство из них кристаллизуется в виде рацематов, и только для двух соединений получены конгломератные кристаллы. Интересно также отметить, что в состав элементарных ячеек всех соединений, за исключением одного (**4**), помимо молекулы самого соединения включены

Т а б л и ц а 3

Параметры взаимодействий в кристаллах соединений 1—6

D—H...A	D—H, Å	H...A, Å	D—A, Å	DHA, град.	Операции симметрии
1	2	3	4	5	6
Соединение 1					
N(1)—H(1)···O(2)	0,86	1,99	2,844(5)	174,4	2-x, 1-y, 1-z
N(3)—H(3)···O(34)	0,86	2,15	2,901(6)	145,7	x, 1+y, z
O(4)—H(4)···O(2)	0,82	2,15	2,719(5)	126,8	x, -1+y, z
O(4)—H(4)···Cl(1)	0,82	2,57	2,987(4)	113,1	—
O(4)—H(4)···O(8)	0,82	2,60	3,050(5)	116,5	—
C(5)—H(5)···Cl(2)	0,98	2,80	3,179(5)	103,9	—
C(7)—H(7)···O(34)	0,98	2,47	3,295(7)	141,1	x, 1+y, z
C(62)—H(62)···O(8)	0,93	2,51	3,429(6)	169,5	x, 1+y, z
C(30)—H(303)···O(2)	0,96	2,50	3,444(6)	168,5	x, -1+y, z
Соединение 2					
N(1)—H(1)···O(2)	0,86	2,09	2,938(9)	167,4	1-x, -y, -z
N(3)—H(3)···O(8)	0,86	2,34	3,066(8)	141,6	2-x, -y, -z
O(4)—H(4)···O(30)	0,82	1,97	2,710(9)	149,5	1/2+x, 1/2-y, -1/2+z
N(3)—H(3)···Cl(1)	0,86	2,65	3,059(7)	110,5	—
O(4)—H(4)···Cl(1)	0,82	2,65	3,053(7)	112,2	—
C(6)—H(6)···I(1)	0,98	2,79	3,340(8)	116,4	—
C(6)—H(6)···O(4)	0,98	2,56	2,899(9)	100,3	—
C(7)—H(7)···O(8)	0,98	2,45	3,052(9)	119,3	—
C(7)—H(7)···O(2)	0,98	2,29	3,132(9)	143,7	2-x, -y, -z
Соединение 3					
N(1)—H(1)···O(2)	0,86	2,02	2,88(1)	176,6	-1-x, 1-y, -z
O(4)—H(4)···O(2)	0,82	2,18	2,82(1)	134,5	1+x, y, z
N(3)—H(3)···N(40 ^a)	0,86	2,31	3,07(2)	147,7	—
O(4)—H(4)···Cl(1)	0,82	2,57	2,971(9)	111,5	—
O(4)—H(4)···O(8)	0,82	2,43	2,94(1)	120,8	—
C(5)—H(5)···Cl(2)	0,98	2,75	3,15(1)	105,0	—
C(66)—H(66)···O(8)	0,93	2,39	3,31(1)	167,1	-1+x, y, z
Соединение 4					
N(1)—H(1)···N(4)	0,86	2,52	3,258(8)	145,1	1/2+x, 1/2-y, 1-z
N(3)—H(3)···O(4)	0,86	2,17	3,015(7)	168,1	1/2+x, 3/2-y, 1-z
O(4)—H(4)···O(2)	0,97	2,43	3,162(8)	131,9	-1+x, y, z
C(5)—H(5)···Cl(1)	0,98	2,78	3,262(7)	110,8	—
C(7)—H(7)···O(2)	0,98	2,45	3,342(8)	151,7	-1/2+x, 3/2-y, 1-z
Соединение 5					
N(1)—H(1)···O(2)	0,86	2,07	2,842(3)	149,4	2-x, -y, 1-z
N(3)—H(3)···O(6)	0,86	2,54	3,198(3)	134,0	x, y, -1+z
N(3)—H(3)···Cl(1)	0,86	2,65	3,063(3)	110,7	—
O(4)—H(4)···O(34)	0,82	1,98	2,685(5)	144,0	—
C(7)—H(7)···O(8)	0,98	2,47	3,095(4)	121,7	—
C(62)—H(62)···N(1)	0,93	2,49	2,826(3)	101,4	—

О к о н ч а н и е т а б л . 3

1	2	3	4	5	6
C(43)—H(43)···O(6)	0,93	2,60	3,441(7)	151,5	$x, 1+y, -1+z$
C(63)—H(63)···O(44)	0,93	2,59	3,492(6)	164,8	$x, -1+y, 1+z$
C(66)—H(66)···O(4)	0,93	2,47	3,347(4)	156,9	$1-x, 1-y, 1-z$
Соединение 6					
N(1)—H(1)···O(2)	0,90	2,0836	2,974(9)	168,54	$1-x, y, -z$
N(3)—H(3)···O(4)	0,87	2,3821	3,215(9)	160,06	$3/2-x, 1/2+y, -z$
O(4)—H(4)···N(3)	0,82	2,4173	3,215(9)	164,54	$3/2-x, -1/2+y, -z$
O(100)—H(101)···O(2)	1,2(1)	2,1(2)	2,99(2)	135(2)	$x, -1+y, z$
C(5)—H(5)···Cl(1)	0,98	2,7749	3,258(9)	111,04	—
C(7)—H(7)···O(2)	0,98	2,2757	3,10(1)	141,12	$3/2-x, -1/2+y, -z$
C(62)—H(62)···O(8)	0,93	2,5600	3,47(1)	164,32	$x, 1+y, z$

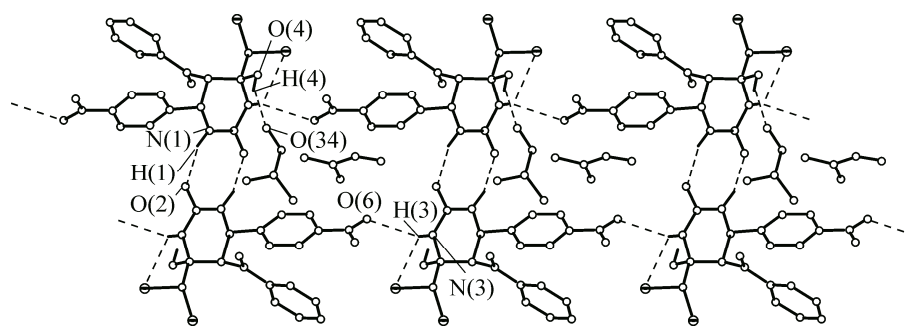


Рис. 3. Ленты молекул соединения 5 в кристалле, образованные за счет классических водородных связей

молекулы растворителя различной природы (вода, ацетонитрил, диметилформамид, диметилсульфоксид).

За счет классических водородных связей типа N—H···O и O—H···O в кристаллах соединений 1—3 и 5, содержащих молекулы ацетонитрила, диметилформамида или диметилсульфоксида, образуется 1D-супрамолекулярная структура (ленты молекул). В кристаллах соединений 4 и 6, которые включают молекулу воды или вообще не содержат растворителя, за счет классических водородных связей образуется слоистая структура. Короткие контакты C—H···O-типа, за исключением структуры 5 (связывание лент в слои), не приводят к связыванию лент или слоев между собой, а лишь стабилизируют структуру уже имеющихся образований. Для 4-нитрофенилзамещенного соединения 5, содержащего две молекулы ДМФА, имеется возможность удаления одной из молекул растворителя, связанной с молекулой самого вещества лишь посредством коротких контактов C—H···O-типа, из кристаллической фазы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вдовина С.В., Мамедов В.А. // Успехи химии. — 2008. — 77, N 12. — P. 1091.
2. Kappe C.O. // Tetrahedron. — 1993. — 49. — P. 6937.
3. Atwal K.S., Rovnyak G.C., Kimball D.S. et al. // J. Med. Chem. — 1990. — N 33. — P. 2629.
4. Nagarathanm D., Miao S.W., Lagu B. et al. // J. Med. Chem. — 1999. — N 42. — P. 4764.
5. Mayer T.U., Kapoor T.M., Haggarty S., Schreiber S.L., Mitchison T.J. // Science. — 1999. — 286. — P. 971.
6. Bruce M.A., Piontdexter G.S., Johnson G. // PCT Int. Appl. WO 98 33,791; Chem. Abstr. — 1998. — 129, 148989g.
7. Goldmann S., Stoltefu J., Paessens A., Graef E., Lottmann S. // Ger. Offen. DE 19,817,262; Chem. Abstr. — 1999. — 131, 286535y.

8. *Wichmann J., Adam G., Koczlewski S., Mutel V., Woltering T.* // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 1999. – N 9. – P. 1573.
9. *Biginelli P.* // *Gazz. Chim. Ital.* – 1893. – **23**. – P. 360.
10. *Ramalinda K., Vijayalakhmi P., Kaimal T.N.B.* // *Synlett.* – 2000. – **65**. – P. 6270.
11. *Namazi H., Mirzaei Y.R., Azamat H.* // *J. Heterocycl. Chem.* – 2001. – **38**. – P. 1051.
12. *Ryabukhin S.V., Plaskon A.S., Ostapchuk E.N. et al.* // *J. Fluorine Chem.* – 2008. – **129**. – P. 625.
13. *Xiaoyan Han, Fan Xu, Yiqin Luo, Qi Shen* // *Eur. J. Org. Chem.* – 2005. – P. 1500.
14. *Feng-Ling Yang, Jing Zhang, Chang-Sheng Yao* // *Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online.* – 2009. – **65**. – P. o87.
15. *Flippen-Anderson J.L.* // *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Crystallogr. Cryst. Chem.* – 1982. – **38**. – P. 125.
16. *Ito T., Hatta H., Nishimoto S.* // *Int. J. Radiat. Biol.* – 2000. – **76**. – P. 683.
17. *Mosslemin M.H., Nateghi M.R., Sadoughi H., Lamei A.* // *Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online.* – 2009. – **65**. – P. o1339.
18. *Мамедов В.А., Мустакимова Л.В., Губайдуллин А.Т. и др.* // *Химия гетероцикл. соед.* – 2006. – № 9. – С. 1414.
19. *Мамедов В.А., Мустакимова Л.В., Вдовина С.В. и др.* // *Изв. АН. Сер. Хим.* – 2016. – в печати от 10.05.16, № 4618.
20. *Straver L.H., Schierbeek A.J.* *MOLLEN, Structure Determination System.* – Nonius B.V. Delft. Netherlands. – 1994. – **1, 2**.
21. *Altomare A., Cascarano G., Giacovazzo C., Viterbo D.* // *Acta Crystallogr. Sec. A.* – 1991. – **47**, N 4. – P. 744.
22. *Sheldrick G.M.* *SHELX-97, program for crystal structure refinement.* – Göttingen (Germany): Univ. of Göttingen. – 1997. – **1, 2**.
23. *Farrugia L.J.* // *J. Appl. Crystal.* – 1999. – **32**. – P. 837.
24. *Spek A.L.* // *Acta Crystallogr., Sect. A.* – 1990. – **46**, N 1. – P. 34.