

УДК 547.854

**КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ СТРУКТУРЫ ЭТИЛ-4-(5-БРОМ-2-ГИДРОКСИФЕНИЛ)-6-МЕТИЛ-2-ОКСО-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОПИРИМИДИН-5-КАРБОКСИЛАТА И ЭТИЛ-1-МЕТИЛ-15-ОКСО-2-ОКСА-14,16-ДИАЗАТЕТРАЦИКЛО [11.3.1.0<sup>3.12</sup>.0<sup>6.11</sup>]ГЕПТАДЕКА-3,5,7,9,11-ПЕНТАЕН-17-КАРБОКСИЛАТА**

© 2009 М.М. Курбанова<sup>1\*</sup>, А.В. Курбанов<sup>1</sup>, Р.К. Аскеров<sup>1</sup>, М.А. Аллахвердиев<sup>1</sup>, В.Н. Хрусталеv<sup>2</sup>, А.М. Магеррамов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Бакинский государственный университет, Азербайджан

<sup>2</sup>Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова, Москва

Статья поступила 23 июля 2008 г.

Методом РСА определены кристаллические структуры этил-4-(5-бром-2-гидроксифенил)-6-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата и этил-1-метил-15-оксо-2-окса-14,16-дiazатетрацикло[11.3.1.0<sup>3.12</sup>.0<sup>6.11</sup>]гептадека-3,5,7,9,11-пентаен-17-карбоксилата и выявлены конформационные особенности их структур.

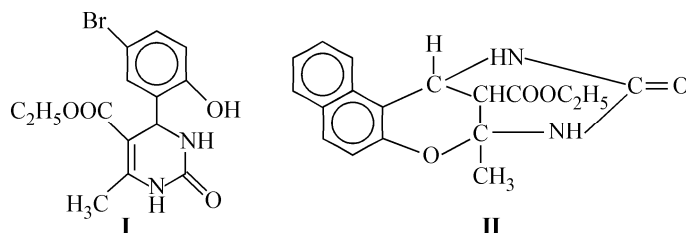
**Ключевые слова:** рентгеноструктурный анализ, кристаллическая структура, этил-4-(5-бром-2-гидроксифенил)-6-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат, этил-1-метил-15-оксо-2-окса-14,16-дiazатетрацикло[11.3.1.0<sup>3.12</sup>.0<sup>6.11</sup>]гептадека-3,5,7,9,11-пентаен-17-карбоксилат.

Как известно, 3,4-дигидропиримидиноны являются блокаторами кальциевых каналов, и введение их в 1975 г. в медицину стало очень важным шагом для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, таких как гипертония и сердечная аритмия [ 1 ].

С целью изучения влияния гидроксильной группы в 4-арильном радикале на структурные параметры биологически активных дигидропиримидинов нами были исследованы трехкомпонентные реакции карбамида, ацетоуксусного эфира с 5-бром-салициловым альдегидом и 2-гидрокси-1-нафталальдегидом в присутствии трихлоруксусной кислоты. Исследования в этом направлении привели к неожиданным результатам [ 2, 3 ]. В случае 5-бром-салицилового альдегида продуктом реакции стал этил-4-(5-бром-2-гидроксифенил)-6-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (I).

Нами впервые было обнаружено [ 2, 3 ], что единственным продуктом трехкомпонентной конденсации 2-гидрокси-1-нафталальдегида, ацетоуксусного эфира и карбамида в присутствии трихлоруксусной кислоты оказался этил-1-метил-15-оксо-2-окса-14,16-дiazатетрацикло-[11.3.1.0<sup>3.12</sup>.0<sup>6.11</sup>]гептадека-3,5,7,9,11-пентаен-17-карбоксилат (II).

В настоящей работе нами проведен рентгеноструктурный анализ соединений I и II.



\* E-mail: mkurbanova72@mail.ru

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Синтез соединений **I** и **II** описан в работах [2, 3]. Кристаллы для РСА получены двукратной кристаллизацией соединений **I** и **II** из этанола.

Рентгеноструктурное исследование соединений **I** и **II** проведено на дифрактометре Bruker APEX II CCD ( $T = 100$  К,  $\lambda\text{MoK}_\alpha$ -излучение, графитовый монохроматор,  $\varphi$ - и  $\omega$ -сканирование,  $2\theta_{\text{max}} = 56^\circ$ ).

Кристаллы **I** ( $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_4$ ,  $M_r = 355,19$ ) желтые,  $T_{\text{пл}} = 190$  °С, размер  $0,20 \times 0,20 \times 0,20$  мм, моноклинные:  $a = 9,3207(2)$ ,  $b = 16,841(2)$ ,  $c = 10,0908(13)$  Å,  $\beta = 116,678(1)^\circ$ ,  $V = 1415,3(3)$  Å<sup>3</sup>, пространственная группа  $P2_1/n$ ,  $Z = 4$ ,  $d_c = 1,667$  г/см<sup>3</sup>,  $\mu = 2,922$  мм<sup>-1</sup>. Измерены интенсивности 12247 отражений (3383 независимых отражения,  $R_{\text{int}} = 0,037$ ), для которых введена полуэмпирическая поправка на поглощение с помощью программы SADABS [4].

Кристаллы **II** ( $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ ,  $M_r = 326,34$ ) бесцветные,  $T_{\text{пл}} = 212$  °С, размер  $0,30 \times 0,30 \times 0,30$  мм, моноклинные:  $a = 10,2937(7)$ ,  $b = 16,8895(11)$ ,  $c = 9,6065(7)$  Å,  $\beta = 112,2820(10)^\circ$ ,  $V = 1545,43(18)$  Å<sup>3</sup>, пространственная группа  $P2_1/c$ ,  $Z = 4$ ,  $d_c = 1,403$  г/см<sup>3</sup>,  $\mu = 0,100$  мм<sup>-1</sup>. Измерены интенсивности 13480 отражений (3707 независимых отражений  $R_{\text{int}} = 0,016$ ), для которых введена полуэмпирическая поправка на поглощение с помощью программы SADABS [5].

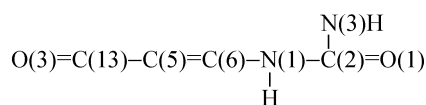
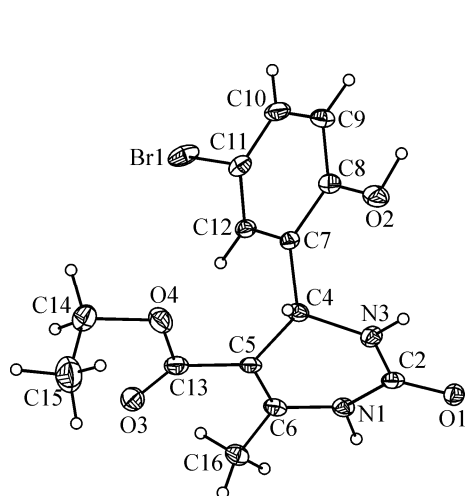
Структуры соединений **I** и **II** расшифрованы прямым методом и уточнены методом наименьших квадратов в анизотропном приближении для неводородных атомов. Атомы водорода гидрокси- и аминогрупп выявлены объективно в разностных Фурье-синтезах и уточнены в изотропном приближении с фиксированными позиционными и тепловыми параметрами ( $U_{\text{экр}}(\text{H}) = 1,5U_{\text{экр}}(\text{O})$  и  $U_{\text{экр}}(\text{H}) = 1,2U_{\text{экр}}(\text{N})$ ). Координаты остальных атомов водорода рассчитаны из геометрических соображений и уточнены с фиксированными позиционными (модель "наездника") и тепловыми параметрами ( $U_{\text{экр}}(\text{H}) = 1,5U_{\text{экр}}(\text{C})$  для метильных групп и  $U_{\text{экр}}(\text{H}) = 1,2U_{\text{экр}}(\text{C})$  для всех остальных групп). Окончательные факторы расходимости равны  $R_1 = 0,032$  для 3038 независимых отражений с  $I > 2\sigma(I)$  и  $wR_2 = 0,081$  для всех независимых отражений для соединения **I** и  $R_1 = 0,035$  для 3472 независимых отражений с  $I > 2\sigma(I)$  и  $wR_2 = 0,093$  для всех независимых отражений в случае соединения **II**. Все расчеты проведены с помощью комплекса программ SHELXTL PLUS [5].

Структуры **I** и **II** депонированы в Кембриджский банк структурных данных (CCDC 694407—694408).

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Строение и кристаллическая упаковка соединения **I** показаны на рис. 1 и 2, длины связей и валентные углы приведены в табл. 1.

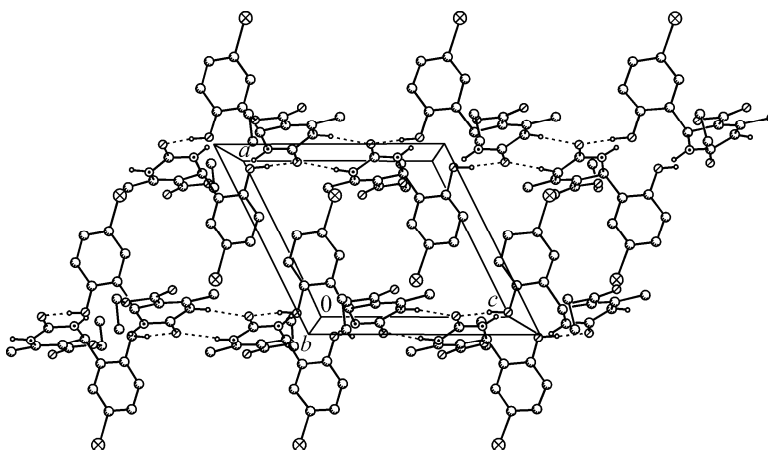
Молекула **I** содержит длинную цепь сопряженных связей



Из данных таблицы хорошо видно, что одинарные связи  $\text{C}(13)\text{—C}(5)$ ,  $\text{C}(6)\text{—N}(1)$ ,  $\text{N}(1)\text{—C}(2)$  и  $\text{C}(2)\text{—N}(3)$  укорочены, а двойные связи  $\text{O}(3)=\text{C}(5)$ ,  $\text{C}(5)=\text{C}(6)$  и  $\text{C}(2)=\text{O}(1)$  удлинены в сравнении со среднестатистическими значениями. Кроме того, атомы азота дигидропиримидинового цикла имеют плоскотригональную конфигурацию (суммы валентных углов при атомах  $\text{N}(1)$  и  $\text{N}(3)$  равны  $359,8$  и  $355,5^\circ$ ), соответствующую  $sp^2$ -гибридизованному

Рис. 1. Молекулярная структура соединения **I**

Рис. 2. Водородные связи и упаковка молекул соединения **I** в кристалле. Водородные связи показаны штриховыми линиями



состоянию. Легкое искажение плоской конфигурации для атома азота N(3) объясняется наличием в молекуле **I** слабой внутримолекулярной водородной связи N(3)—H...O(2) [N...O 2,841(2), H...O 2,38 Å, угол N—H...O 112°].

Благодаря описанному сопряжению тетрагидропиримидиновый цикл имеет конформацию уплощенной ванны (аналогичную конформации 1,4-дигидропиримидинового цикла) с выходом атомов C(4) и N(1) из плоскости остальных атомов цикла на  $-0,287$  и  $-0,161$  Å соответственно. Подобное строение имеет большинство соединений, родственных соединению **I** [6—13].

С фармакологической точки зрения наиболее важным аспектом соединения **I** является пространственное расположение функциональных групп при центральном пиримидиновом цикле. Как следствие сопряжения, карбоксильная группа расположена практически в плоскости C(5)C(6)C(2)N(3) пиримидинового цикла (торсионный угол O(3)—C(13)—C(5)—C(6) равен

Т а б л и ц а 1

Основные межатомные расстояния  $d$  (Å) и валентные углы  $\omega$  (град.) для соединения **I**

Связь	$d$	Связь	$d$	Связь	$d$	Связь	$d$
Br(1)—C(11)	1,904(2)	N(1)—C(2)	1,374(2)	C(5)—C(6)	1,356(3)	C(8)—C(9)	1,394(3)
O(1)—C(2)	1,245(2)	N(1)—C(6)	1,386(2)	C(5)—C(13)	1,475(3)	C(9)—C(10)	1,381(3)
O(2)—C(8)	1,363(3)	C(2)—N(3)	1,337(2)	C(6)—C(16)	1,498(2)	C(10)—C(11)	1,384(3)
O(3)—C(13)	1,208(2)	N(3)—C(4)	1,471(2)	C(7)—C(12)	1,387(3)	C(11)—C(12)	1,390(3)
O(4)—C(13)	1,350(2)	C(4)—C(5)	1,510(2)	C(7)—C(8)	1,405(2)	C(14)—C(15)	1,495(3)
O(4)—C(14)	1,456(2)	C(4)—C(7)	1,526(3)				

Угол	$\omega$	Угол	$\omega$	Угол	$\omega$
C(13)—O(4)—C(14)	116,36(16)	C(10)—C(11)—Br(1)	119,97(15)	N(1)—C(6)—C(16)	113,39(16)
C(2)—N(1)—C(6)	122,86(16)	C(12)—C(11)—Br(1)	118,80(15)	C(12)—C(7)—C(8)	118,65(17)
O(1)—C(2)—N(3)	123,45(17)	C(7)—C(12)—C(11)	120,19(18)	C(12)—C(7)—C(4)	122,54(16)
O(1)—C(2)—N(1)	120,61(16)	O(3)—C(13)—O(4)	122,82(18)	C(8)—C(7)—C(4)	118,77(17)
N(3)—C(2)—N(1)	115,93(17)	O(3)—C(13)—C(5)	126,40(18)	O(2)—C(8)—C(9)	122,53(17)
C(2)—N(3)—C(4)	125,74(16)	O(4)—C(13)—C(5)	110,77(16)	O(2)—C(8)—C(7)	117,08(17)
N(3)—C(4)—C(5)	109,42(14)	O(4)—C(14)—C(15)	109,94(18)	C(9)—C(8)—C(7)	120,39(19)
N(3)—C(4)—C(7)	110,95(15)	C(6)—C(5)—C(4)	119,92(17)	C(10)—C(9)—C(8)	120,44(18)
C(5)—C(4)—C(7)	113,45(16)	C(13)—C(5)—C(4)	118,37(16)	C(9)—C(10)—C(11)	119,08(18)
C(6)—C(5)—C(13)	121,70(16)	C(5)—C(6)—N(1)	119,70(17)	C(10)—C(11)—C(12)	121,23(19)
		C(5)—C(6)—C(16)	126,90(18)		

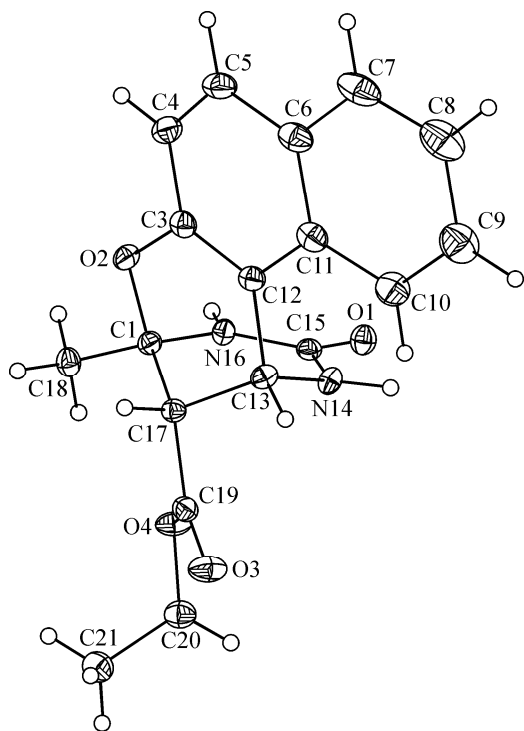


Рис. 3. Молекулярная структура соединения II

$-6,0(3)^\circ$ ). Фенильный цикл занимает биологически активное аксиальное положение [14, 15] с углом по отношению к плоскости пиримидинового цикла  $108,3^\circ$ . Его угол разворота (торсионный угол  $N(3)-C(4)-C(7)-C(8)$  равен  $-60,1(2)^\circ$ ) определяется влиянием отмеченной выше внутримолекулярной водородной связи.

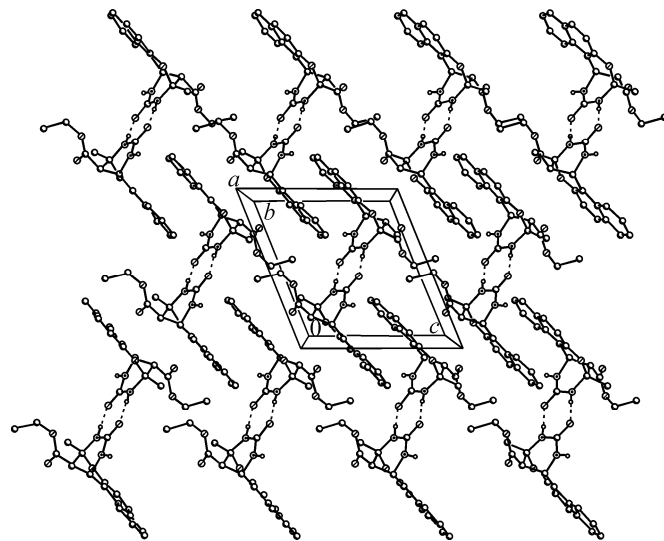
Соединение I хирально и имеет асимметричный центр при атоме углерода C(4). Кристалл этого соединения представляет рацемат (рис. 2).

В кристалле энантиомеры образуют centrosимметричные димеры посредством водородных связей  $N(1)-H...O(1)$  ( $-x+2, -y+1, -z+1$ ) [ $N...O$  2,982(2),  $H...O$  2,07 Å, угол  $N-H...O$   $174^\circ$ ]. Димеры связаны в бесконечные цепочки вдоль оси c посредством водородных связей  $O(2)-H...O(1)$  ( $-x+2, -y+1, -z+2$ ) [ $O(2)...O(1)$  2,704(2),  $H...O(1)$  1,77 Å, угол  $O(2)-H...O(1)$   $173^\circ$ ].

Строение и кристаллическая упаковка соединения II показаны на рис. 3 и 4, длины связей и валентные углы приведены в табл. 2.

Молекула II содержит полициклическую систему с жесткой геометрией. Положение нафтильного заместителя фиксировано в биоактивной конформации, т.е. практически перпендикулярно к плоскости пиримидинового цикла (угол между соответствующими плоскостями равен  $79,5^\circ$ ), мостиковым атомом кислорода [14, 15]. При этом оба шестичленных цикла в образующемся бициклическом фрагменте принимают конформации уплощенных несимметричных полукресел (отклонения атомов C(13) и C(17) от плоскости остальных атомов пиримидинового цикла равны  $-0,298$  и  $0,527$  Å; отклонения атомов C(1) и C(17) от плоскости остальных атомов пиранового цикла равны  $-0,235$  и  $0,609$  Å). Вследствие отталкивающих стерических взаимодействий карбоксильный заместитель тетрагидропиримидинового цикла занимает аксиальное положение в *транс*-ориентации карбонильной группы к связи C(1)—C(17).

Атомы азота тетрагидропиримидинового цикла имеют плоско-тригональную конфигурацию (суммы валентных углов при атомах N(14) и N(16) равны  $356,8$  и  $359,9^\circ$  соответственно). Незначительное отклонение от планарности атома азота N(16) также объясняется образованием жесткого бициклического каркаса при циклизации через атом кислорода.



Соединение II является диастереомером с тремя асимметричными центрами при атомах C(1), C(13) и C(17). Кристалл изученного соединения представляет рацемат с относительной конфигурацией хиральных атомов — *rac-1R\**, *13R\**, *17S\**.

В кристалле энантиомеры образуют centrosимметричные димеры посредством водородных связей  $N(16)-H...O(1)$

Рис. 4. Водородные связи и упаковка молекул соединения II в кристалле. Водородные связи показаны штриховыми линиями

Т а б л и ц а 2

Основные межатомные расстояния  $d$  (Å) и валентные углы  $\omega$  (град.) для соединения II

Связь	$d$	Связь	$d$	Связь	$d$	Связь	$d$
C(1)—N(16)	1,4391(11)	C(4)—C(5)	1,3629(15)	C(10)—C(11)	1,4190(14)	C(15)—O(1)	1,2417(11)
C(1)—O(2)	1,4650(11)	C(5)—C(6)	1,4209(15)	C(11)—C(12)	1,4296(13)	C(15)—N(16)	1,3623(12)
C(1)—C(18)	1,5152(13)	C(6)—C(7)	1,4151(14)	C(12)—C(13)	1,5094(12)	C(17)—C(19)	1,5211(12)
C(1)—C(17)	1,5299(12)	C(6)—C(11)	1,4247(13)	C(13)—N(14)	1,4650(11)	C(19)—O(3)	1,2114(12)
O(2)—C(3)	1,3734(11)	C(7)—C(8)	1,3671(17)	C(13)—C(17)	1,5344(12)	C(19)—O(4)	1,3228(11)
C(3)—C(12)	1,3761(13)	C(8)—C(9)	1,4076(16)	N(14)—C(15)	1,3580(12)	O(4)—C(20)	1,4659(11)
C(3)—C(4)	1,4184(13)	C(9)—C(10)	1,3758(14)			C(20)—C(21)	1,5116(14)
Угол	$\omega$	Угол	$\omega$	Угол	$\omega$	Угол	$\omega$
N(16)—C(1)—O(2)	110,26(7)	C(10)—C(11)—C(6)	118,12(9)	C(19)—C(17)—C(1)	119,03(8)		
N(16)—C(1)—C(18)	110,24(7)	C(10)—C(11)—C(12)	122,82(9)	C(19)—C(17)—C(13)	107,82(7)		
O(2)—C(1)—C(18)	102,50(7)	C(6)—C(11)—C(12)	119,05(9)	C(7)—C(6)—C(5)	121,19(9)		
N(16)—C(1)—C(17)	109,78(7)	C(3)—C(12)—C(11)	119,21(9)	C(7)—C(6)—C(11)	119,44(10)		
O(2)—C(1)—C(17)	106,75(7)	C(3)—C(12)—C(13)	118,66(8)	C(5)—C(6)—C(11)	119,33(9)		
C(18)—C(1)—C(17)	116,94(8)	C(11)—C(12)—C(13)	122,12(8)	C(8)—C(7)—C(6)	121,07(10)		
C(3)—O(2)—C(1)	117,82(7)	N(14)—C(13)—C(12)	112,55(7)	C(7)—C(8)—C(9)	119,77(10)		
O(2)—C(3)—C(12)	123,54(8)	N(14)—C(13)—C(17)	106,68(7)	C(10)—C(9)—C(8)	120,72(11)		
O(2)—C(3)—C(4)	114,57(8)	C(12)—C(13)—C(17)	109,34(7)	C(1)—C(17)—C(13)	106,13(7)		
C(12)—C(3)—C(4)	121,86(9)	C(15)—N(14)—C(13)	120,79(8)	O(3)—C(19)—O(4)	124,32(9)		
C(5)—C(4)—C(3)	119,46(9)	O(1)—C(15)—N(14)	121,61(8)	O(3)—C(19)—C(17)	120,10(8)		
C(4)—C(5)—C(6)	121,06(9)	O(1)—C(15)—N(16)	121,35(8)	O(4)—C(19)—C(17)	115,58(8)		
C(9)—C(10)—C(11)	120,83(10)	N(14)—C(15)—N(16)	117,03(8)	C(19)—O(4)—C(20)	116,65(8)		
		C(15)—N(16)—C(1)	125,90(8)	O(4)—C(20)—C(21)	110,86(8)		

( $-x+1$ ,  $-y+1$ ,  $-z+1$ ) [N...O 2,856(1), H...O 1,95 Å, угол N—H...O 179°]. Димеры образуют трехмерную упаковку посредством водородных связей N(14)—H...O(3) ( $x$ ,  $-y+0,5$ ,  $z-0,5$ ) [N...O 2,895(1), H...O 2,02 Å, угол N—H...O 165°].

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kappe C.O., Fabian W.H.F., Semones M.A. // *Tetrahedron*. – 1997. – **53**. – P. 2803.
2. Курбанова М.М. // *Азерб. хим. журн.* – 2008. – № 3. – С. 195.
3. Маггеррамов А.М., Курбанова М.М. и др. // *ЖПХ*. – 2006. – **79**, № 5. – С. 796.
4. Sheldrick G.M. SADABS, v. 2.03, Bruker/Siemens Area Detector Absorption Correction Program, Bruker AXS, Madison, Wisconsin, USA, 2003.
5. Sheldrick G.M. SHELXTL, v. 6.12, Structure Determination Software Suite, Bruker AXS, Madison, Wisconsin, USA, 2001.
6. Shang Z.-H., Shang Q. // *Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online*. – 2007. – **63**. – P. o2280.
7. Tu S., Fang F., Miao C. et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2003. – **44**. – P. 6153.
8. Yang B.-J., Li J.-J., Li Z.-H. et al. // *Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online*. – 2006. – **62**. – P. o1431.
9. Kappe C.O., Fabian W.H.F., Semones M.A. // *Tetrahedron*. – 1997. – **53**. – P. 2803.
10. Rovnyak G.C., Kimball S.D., Beyer B. et al. // *J. Med. Chem.* – 1995. – **38**. – P. 119.
11. Cheng Q.-F., Xu X.-Y., Bao J.-Y. et al. // *Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online*. – 2007. – **63**. – P. o2391.
12. Biacquiere J.M., Sicora O., Vogels C.M. et al. // *Canad. J. Chem.* – 2005. – **83**. – P. 2052.
13. Li M., Guo W.-S., Wen L.-R. et al. // *Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online*. – 2005. – **61**. – P. o531.
14. Cheng Q.-F., Xu X.-Y., Shi P.-F., Hu X.-L. // *Ibid.* – 2007. – **63**. – P. o468.
15. Goldmann S., Stoltefuss J. // *Angew. Chem.* – 1991. – **103**. – S. 1587.