

УДК 548.736:547.7/8

**ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРЫ ПРОИЗВОДНЫХ
1,3-ДИГИДРОПИРИМИДИН-2,4-ДИОНОВ В КОМПЛЕКСАХ
С МАКРОЦИКЛИЧЕСКИМИ ПОЛИ- И АЗАПОЛИЭФИРАМИ**© 2009 Ю.А. Симонов^{1*}, М.С. Фонарь¹, Я. Липковский², Э.В. Ганин³, А.А. Яволовский⁴,
Г.Л. Камалов⁴¹Институт прикладной физики АН Республики Молдова, Кишинев²Институт физической химии ПАН, Варшава³Одесский государственный экологический университет, Украина⁴Физико-химический институт им. А.В. Богатского НАНУ, Одесса

Статья поступила 9 декабря 2008 г.

Обобщены результаты исследований структуры органических комплексов производных 1,3-дигидропиримидин-2,4-дионов и их структурных аналогов с макроциклическими поли- и азаполиэфирами.

Ключевые слова: 1,3-дигидропиримидин-2,4-дионы, макроциклические полиэфиры, водородные связи.

Способность производных пиримидинов к селективному межмолекулярному взаимодействию посредством водородных связей (Н-связи) определяет их роль в биологических процессах и является уникальным примером распознавания субстрата рецептором. Подобным образом формируются димеры из пар азотистых оснований нуклеиновых кислот, комплементарное взаимодействие которых осуществляется за счет системы водородных связей [1]. Согласно существующим представлениям, биологическая активность некоторых природных пуринов и пиримидинов, а также их синтетических аналогов обусловлена способностью функционировать в составе стабильных ди-, три- и тетрамолекулярных комплексов [2]. Такие ассоциаты удается зафиксировать и исследовать различными способами, основным среди которых является рентгеноструктурный анализ (РСА). Несмотря на многочисленные публикации о системах межмолекулярных взаимодействий, нам не известен универсальный рецептор для связывания нейтральных молекул посредством водородных связей. Тем не менее, на роль Н-акцепторов, способных образовывать с Н-донорами кристаллические соединения с простой целочисленной стехиометрией, могут претендовать краун-эфиры (КЭ) и их аналоги [3]. Такие комплексы изучаются в основном с целью получения информации, необходимой для понимания вклада слабых взаимодействий в общую систему стабилизации супрамолекулярных ассоциатов. Следует отметить, что с момента появления термина "комплекс хозяин—гость" применительно к комплексам КЭ с нейтральными органическими молекулами [4] представления о роли его компонентов претерпели существенные изменения, и теперь нередко макроциклическая молекула рассматривается как "гость", внедряющийся в матрицу молекул "хозяина". В качестве таких примеров можно привести молекулярные комплексы дитиобимочевины и трифенилметановых производных с различными по размерности КЭ [5, 6]. С другой стороны, современная химия нуклеиновых оснований и их синтетических аналогов дает яркие примеры самоорганизации таких систем в присутствии различных темплатов, в качестве которых нередко выступают катионы металлов [7].

* E-mail: simonov.xray@phys.asm.md

В настоящем сообщении авторы намерены продемонстрировать достоинства макроциклических полиэфиров и их аза-аналогов как перспективных темплатов, обеспечивающих перераспределение межмолекулярных водородных связей в кристаллической структуре урацильного производного (хозяина) при внедрении в такую систему макроциклической молекулы (гостя). Наличие в молекуле хозяина подобного рода нескольких Н-донорных (амидные, оксимные, сульфо- и аминогруппы) и Н-акцепторных центров ($=O$, $=S$, $=N$ -) планарной и тетраэдрической геометрии позволяет осуществить комплексообразование с КЭ вследствие "высвобождения" из взаимодействий хозяин—хозяин сильных Н-доноров при частичном сохранении самоорганизации исходной структуры. Кроме того, выделение кристаллических комплексов с макрогетероциклами позволило нам идентифицировать и изучить особенности ряда новых 1,3-дигидропиримидин-2,4-дионов, качество кристаллов которых не соответствовало требованиям рентгеноструктурного эксперимента. На схеме 1 представлены производные пириимидина и макрогетероциклы, комплексы которых явились объектами исследований, обобщенных в настоящей публикации.

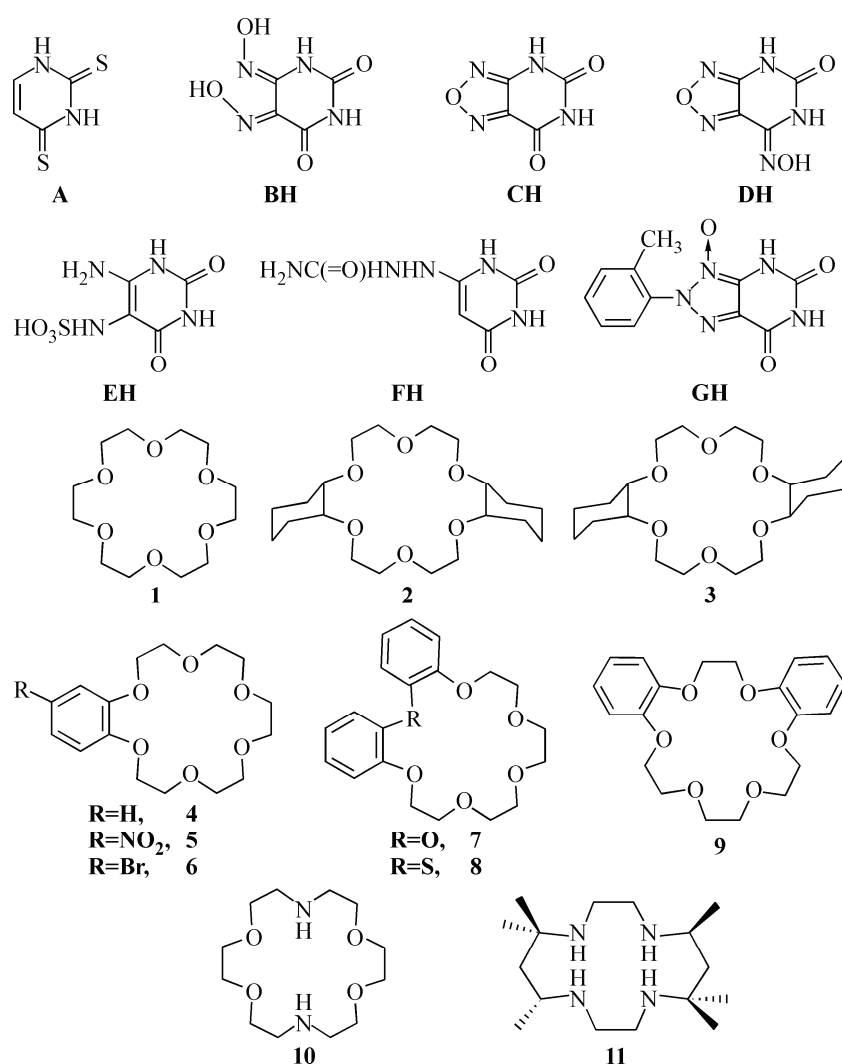


Схема 1

Интерес к 2,4-дителиурацилу (A), простейшему представителю ряда урацилов, обусловлен возможностью изучения различных типов межмолекулярных взаимодействий, характерных для имеющихся в молекуле A функциональных групп, а также для определения наиболее легко гидратирующихся фрагментов этой молекулы [8, 9]. Известно, что теоретически для соединения A воз-

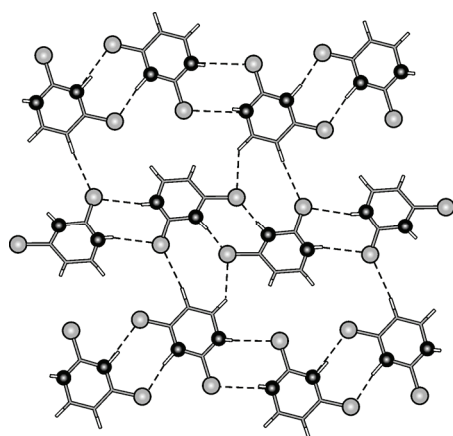


Рис. 1 (слева). Кристаллическая структура 2,4-дитиоурацила (А). Расстояния N···S в синтонах $R_2^2(8)$ 3,314 и 3,334 Å, кратчайшие расстояния C···S в контактах CH···S 3,487 и 3,828 Å

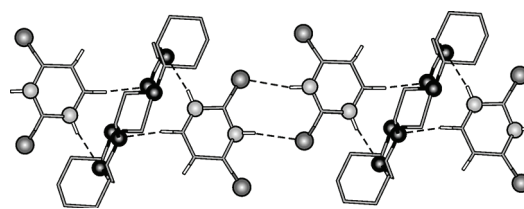


Рис. 2 (справа). Фрагмент полимерной цепочки в кристалле комплекса $3 \cdot (A)_2$

можно шесть тиол-тионных таутомеров. Многочисленные теоретические расчеты оценивали предпочтительность таутомерных форм А с энергетической точки зрения в зависимости от агрегатного состояния вещества. Установлено, что в кристалле молекулы А присутствуют в дитионной форме и объединены в линейные цепочки за счет чередования двух одинаковых $R_2^2(8)$ супрамолекулярных синтонов с участием NH-группы и одного из тионных атомов серы. Более слабые взаимодействия типа CH···S обуславливают объединение этих цепочек в слои (рис. 1) [10].

Исследованные молекулярные комплексы соединения А с макрогетероциклами 1—9 представляют собой двухкомпонентные и трехкомпонентные (гидраты) системы и демонстрируют несколько типов структурной организации [11, 12]. Двухкомпонентные системы $3 \cdot (A)_2$, $(7 \cdot A)_2$, $(8 \cdot A)_2$, $(9 \cdot A)_2$ характеризуются стехиометрией 2:1 или 1:1. Во всех комплексах сохраняется объединение молекул А в димер за счет супрамолекулярного гомосинтона $R_2^2(8)$. Супрамолекулярная организация диктуется геометрией макроциклической молекулы: в случае КЭ 3, являющегося структурным аналогом КЭ 1, равноценность двух сторон макроцикла обуславливает цепочечную структуру с чередованием димеров А и макроциклических молекул (рис. 2). Три других комплекса этой группы представляют собой молекулярные капсулы с расположением димерного ассоциата $(A)_2$ между двумя молекулами КЭ (рис. 3).

Все трехкомпонентные системы демонстрируют стехиометрию 1:1:1. Комплекс $5 \cdot (A)_2 \cdot 2H_2O$, единственный в этой группе, является шестичленным ассоциатом, в котором димер $(A)_2$ заключен между двумя молекулами КЭ, а молекулы воды слабо удерживаются на внешней стороне полости макроцикла (см. рис. 3, б). В комплексах $1 \cdot A \cdot H_2O$, $2 \cdot A \cdot H_2O$, $4 \cdot A \cdot H_2O$ молекула воды внедряется между макроциклической молекулой и молекулой А, акцептируя протон NH-группы и действуя как Н-донор для КЭ. Это приводит к цепочечному мотиву с чередованием компонентов. Интересным в этом плане представляется комплекс $1 \cdot A \cdot H_2O$ (рис. 4), в котором макроцикл находится в нехарактерном несимметричном окружении и его конформация описывается симметрией C_1 .

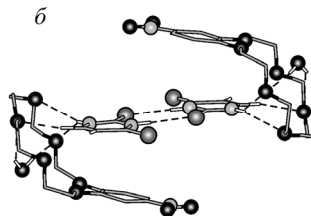
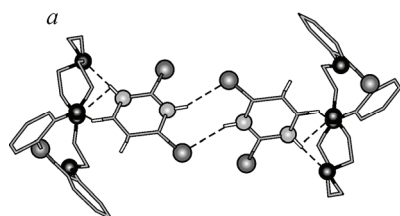


Рис. 3. Примеры молекулярных капсул: комплекс $(8 \cdot A)_2$, расстояния N···S 3,297, N···O 2,790, C···O 3,102 Å (а); комплекс $5 \cdot (A)_2 \cdot 2H_2O$, расстояния N···S 3,340, N···O 2,953 и 3,137, C···O 3,369 Å, расстояния O(вода)···O(краун) 2,937 и 3,425 Å (б)

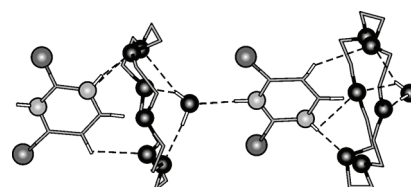


Рис. 4. Фрагмент полимерной цепочки в кристалле комплекса $1 \cdot A \cdot H_2O$

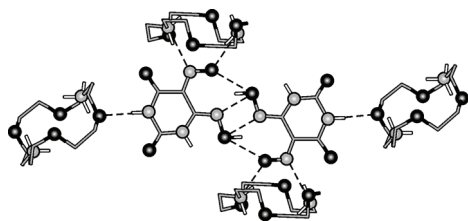


Рис. 5. Ближайшее окружение димера $(B^-)_2$ в комплексе $(H_2-10)(B)_2$

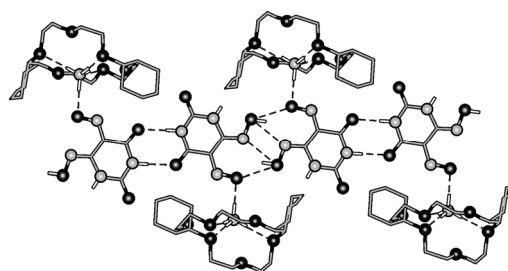


Рис. 6. Фрагмент ленточной структуры в $(2 \cdot NH_4)(B)$

Взаимное расположение компонентов в комплексах представляет собой компромисс между наилучшей направленностью водородных связей и наиболее благоприятным расположением циклических π -ароматических систем. В случае **1—3** и **6**, с обедненной π -электронной системой, молекула **A** расположена практически перпендикулярно к макроциклической полости, что обеспечивает максимальное участие как NH-, так и CH-протонов в общей системе межмолекулярных взаимодействий. Комплексы с **4** и **5** демонстрируют существенный вклад ароматической составляющей макроциклического кольца, что проявляется в ориентации молекулы **A** практически параллельно плоскости бензольного кольца КЭ (см. рис. 3, б). За исключением КЭ **7** и **8**, все изученные макроциклы ведут себя как "двусторонние" молекулы, что обеспечивает вовлечение максимального числа атомов кислорода КЭ в комплексообразование.

Наличие в молекулах **BH—GH** Н-донорных групп, способных не только к Н-связыванию, но и к депротонированию, приводит к усложнению супрамолекулярной архитектуры соответствующих комплексов. Так, замещением аминогруппы в пиримидинах под действием гидросиламина мы получили разнообразные ди-, три- и тетраоксимы, особенности строения которых (в частности, бициклических соединений **CH** и **DH**, а также таутомерной формы диоксима **BH**) выявлены в кристаллических продуктах их взаимодействия с КЭ и аза-КЭ [13, 14]. Из четырех таутомерных форм, возможных для диоксима **BH**, в кристаллах его комплексов с макроциклами **2** и **10** зафиксирован (4*Z*,5*E*)-изомер (см. схему 1), а кристаллические продукты состава $(H_2-10)(B)_2$ и $(2 \cdot NH_4)(B)$ являются солями вследствие переноса протона от одной из оксимных групп молекулы **BH** на атом азота макроцикла или аммиака соответственно. В структурах обеих солей сохраняется самоорганизация анионов — в планарный димер за счет оксим-оксиматного синтона $R_2^2(6)$ в $(H_2-10)(B)_2$ (рис. 5) и в цепь за счет комбинации синтонов $R_2^2(6)$ и $R_2^2(8)$ в $(2 \cdot NH_4)(B)$ (рис. 6). При этом дикатион $(H_2-10)^{2+}$ образует Н-связи не только посредством взаимодействия протонодонорных групп $>NH_2^+$ с оксимат-анионом, но и Н-акцепторов макроцикла, участвующих во взаимодействии $NH \cdots$ (краун) с амидной группой анионов B^- , что, по всей вероятности, и является причиной "обрыва" цепочечного мотива последних в комплексе $(H_2-10)(B)_2$.

В составе молекулярных комплексов $(10)(CH)_2 \cdot 2H_2O$ и $(10)(DH)_2$ определены также структуры продуктов циклизации соответствующих ди- и триоксимов (см. схему 1). Молекулы **CH** и **DH** в этих комплексах имеют планарную геометрию. Оба соединения характеризуются цепочечной структурой. Наличие у таких аннелированных азолаурацилов лишь двух $>NH$ -донорных центров компенсируется в случае комплекса $(10)(CH)_2 \cdot 2H_2O$ за счет молекулы воды, способность которой образовывать максимально четыре Н-связи в сочетании с малым объемом позволяет увеличить число межмолекулярных водородных связей (рис. 7), тем самым благоприятствуя топологическому соответствию.

В комплексе $(10)(DH)_2$ оксимная группа, будучи вовлеченной во взаимодействия $OH \cdots O$ (краун) и NH (краун) $\cdots N$ (рис. 8), выполняет как Н-донорную, так и Н-акцепторную функции [14]. Подобно двум предыдущим структурам, в данном случае также сохраняется карбамидный гомосинтон $R_2^2(8)$ димера молекулы **DH**.

Под действием достаточно сильного основания, каковым является диаза-КЭ **10**, происходит депротонирование сульфогруппы 6-амино-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-суль-

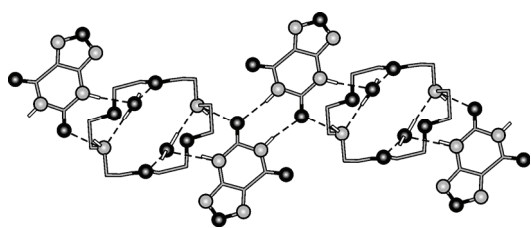


Рис. 7. Фрагмент полимерной цепочки в кристалле комплекса $(10)(CH)_2 \cdot 2H_2O$

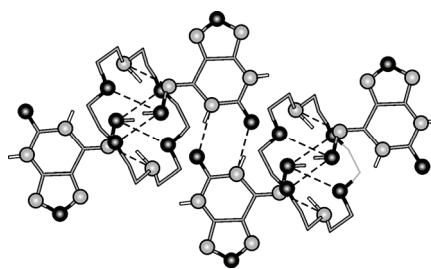


Рис. 8. Фрагмент полимерной цепочки в кристалле комплекса $(10)(DH)_2$. Расстояния $O(H) \cdots O(\text{краун})$ 2,906 и 3,000, $N(H)(\text{краун}) \cdots N$ 3,001 Å, расстояние $N \cdots O$ в карбамидном гомосинтоне 2,834 Å

фамовой кислоты (**EH**) с образованием дигидрата соли $(H_2-10)(E)_2 \cdot 2H_2O$ [15]. Богатый протондонорными центрами анион формирует отрицательно заряженный слой, стабилизированный традиционными взаимодействиями $NH \cdots O(=C)$ в составе супрамолекулярного гомосинтона $R_2^2(8)$ и перекрестными водородными связями $NH \cdots (SO_3^-)$ (рис. 9). Каждый анион вовлечен во взаимодействие с тремя ближайшими соседями с формированием "двойного" слоя, что определяется тетраэдрической геометрией атома азота сульфамидной группы и тригональным строением сульфогруппы. Макроциклический катион связан с анионной сеткой взаимодействиями $NH^+ \cdots O$. В кристалле осуществляется "боковой" способ координации макроцикла, оба атома водорода NH_2 -группы имеют *экзо*-ориентацию. Молекулы воды, присутствующие в структуре, наряду с макроциклическими катионами выполняют мостиковую функцию между соседними отрицательно заряженными слоями.

В присутствии аза-макроциклов возможно депротонирование и гетероциклического атома азота молекулы урацила. Так, мы обнаружили, что при взаимодействии соединений **GH** с **10** и **FH** с **11** образуются соли, в которых, подобно предыдущему комплексу, макроциклический дикатион и два урацильных аниона образуют тесную ионную пару, и в комплексообразование вовлечены функциональные группы пиримидинового цикла [14, 15]. В структуре комплекса $(H_2-10)(G)_2 \cdot 4H_2O$ (рис. 10, *a*), помимо характерного для пуринов стэкинга симметрически связанных анионов, отсутствуют какие-либо супрамолекулярные гомосинтоны, типичные для пиримидинов. Это связано с внедрением в кристаллическую решетку молекул воды, которые в качестве Н-доноров блокируют карбонильные атомы кислорода, а в качестве Н-акцепторов — амидный атом водорода (см. рис. 10, *a*). Совокупность этих факторов приводит к слоистой структуре, в кото-

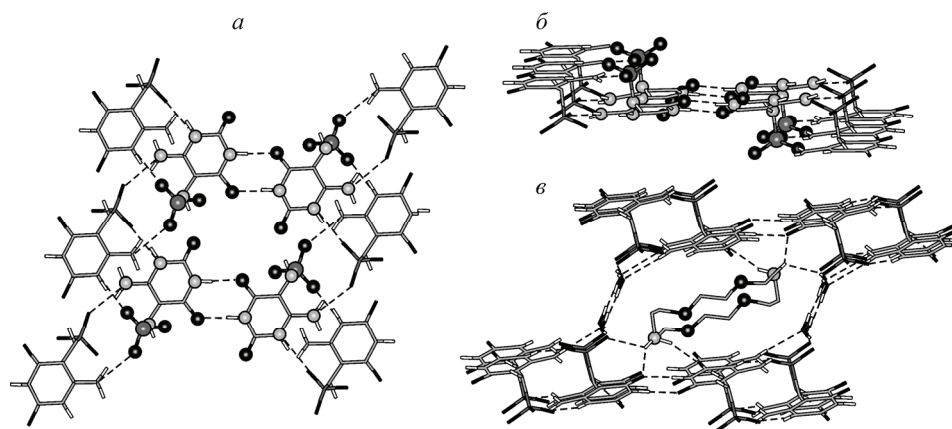


Рис. 9. Строение комплекса $(H_2-10)(E)_2 \cdot 2H_2O$, фрагмент отрицательно заряженного слоя: *a* — вид сверху, *б* — вид сбоку, *в* — ближайшее окружение макроциклического катиона в кристалле

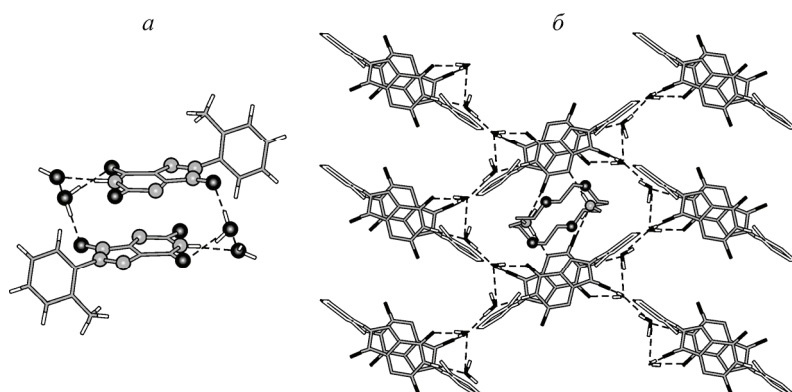


Рис. 10. Структура комплекса $(\text{H}_2\text{-10})(\text{G})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$: *a* — шести-членный дианион $[(\text{G})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}]^{2-}$, *б* — фрагмент слоя в структуре

рой макроциклический катион является фрагментом слоя и занимает положение в ячейке, сформированной 8 анионами и 12 молекулами воды, выполняющими в данном случае важную структурообразующую функцию, формируя непрерывные цепочки (см. рис. 10, б).

Подобно комплексу $(\text{H}_2\text{-10})(\text{G})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, атом азота в положении 1 пиримидинового цикла 2-(2,6-диоксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4-ил)гидразинокарбоксамида (**ФН**) в составе комплекса $(\text{H}_2\text{-11})(\text{F})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ депротонирован [16]. Дикатион $(\text{H}_2\text{-11})^{2+}$ образует с двумя анионами урацила две пары водородных связей, $\text{N}-\text{H}^+ \cdots \text{N}^-$ и $\text{N}-\text{H} \cdots \text{O}=\text{C}$, с участием атомов азота и кислорода депротонированного лактамного фрагмента урацила (рис. 11). Анионы формируют отрицательно заряженный слой, стабилизированный комбинацией супрамолекулярных гомосинтонов — двух centrosymmetric карбамидных синтонов $\text{R}_2^2(8)$ с участием урацильного цикла и периферийной аминогруппы и несимметричного синтона $\text{R}_2^1(6)$, характерного для мочевины.

В кристалле комплекса $(\text{H}_2\text{-11})(\text{F})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ гофрированные слои стыкуются через мостиковые молекулы воды, формируя трехмерную структуру. Молекулы воды являются двойными Н-донорами (образуют с атомами кислорода двух карбонильных групп практически идеальный ромб) и акцепторами одного протона — взаимодействуют с гидразидной NH-группой.

В заключение подчеркнем, что макрогетероциклы **10** и **11** являются азаполиэфирами и обладают собственным центром инверсии. Первое обуславливает предпочтительность образования ионных соединений с потенциальными Н-донорами, а второе — симметричность супрамолекулярного мотива в образующихся комплексах. Нам представляется, что приведенные примеры

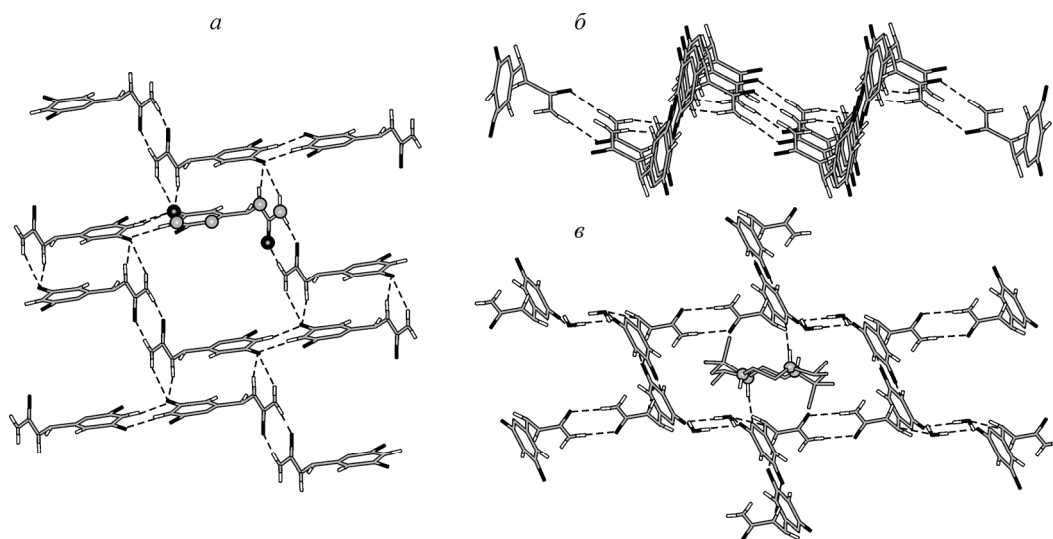


Рис. 11. Структура комплекса $(\text{H}_2\text{-11})(\text{F})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, фрагмент отрицательно заряженного слоя: *a* — вид сверху, *б* — вид сбоку, *в* — ближайшее окружение макроциклического дикатиона в кристалле

демонстрируют очевидную перспективность макрогетероциклических темплатов (КЭ и аза-КЭ) для изучения супрамолекулярной организации комплексов с такими биомолекулами, как производные пиримидинов, а также для выявления различных факторов активации молекул подобного рода гетероциклов в условиях супрамолекулярного катализа.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- (a) Meyer E.A., Castellano R.K., Diederich F. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2003. – **42**. – P. 1210 – 1250. (б) Tsuzuki S., Dhonda K., Uchimaru T. et al. // *J. Amer. Chem. Soc.* – 2002. – **124**. – P. 104 – 112. (в) Desiraju G.R., Steiner T. // *The Weak Hydrogen Bond in Structural Chemistry and Biology.* – Oxford: Oxford University Press, 1999. – P. 29 – 121.
- (a) Gallant M., Viet M.T.P., Wuest J.D. // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1991. – **113**. – P. 721 – 723. (б) Zerkowski J.A., Seto C.T., Whitesides G.M. // *Ibid.* – 1992. – **114**. – P. 5473 – 5475. (в) Boucher E., Simard M., Wuest J.D. // *J. Org. Chem.* – 1995. – **60**. – P. 1408 – 1412. (г) Chen H., Meena, McLaughlin L.W. // *J. Amer. Chem. Soc.* – 2008. – **130**. – P. 13190 – 13191. (д) Drewe W.C., Neidle S. // *Chem. Comm.* – 2008. – P. 5295 – 5297.
- (a) Liu Y., Yang Y.-W., Li L., Chen Y. // *Org. Biomol. Chem.* – 2004. – **2**. – P. 1542 – 1548. (б) Chang S.-K., Van Engen D., Fan E., Hamilton A.D. // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1991. – **113**. – P. 7640 – 7645.
- (a) Elbasyouny A., Brugge H.J., Deuten K. et al. // *Ibid.* – 1983. – **105**. – P. 6568 – 6577. (б) Симонов Ю.А., Фонарь М.С., Дворкин А.А., Малиновский Т.И. // Структурная кристаллография. К 100-летию со дня рождения акад. Н.В. Белова. – М.: Наука, 1992. – С. 221 – 250.
- Simonov Y.A., Fonari M.S., Zaworotko M.J. et al. // *Org. Biomol. Chem.* – 2003. – **1**. – P. 2922 – 2929.
- Fonari M.S., Simonov Y.A., Wang W.-J. et al. // *Cryst. Eng. Comm.* – 2009. – **11**. – P. 94 – 101.
- (a) Burrows A.D., Mingos M.P., White A.J.P., Williams D.J. // *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* – 1996. – P. 3805 – 3812. (б) Aoki S., Shiro M., Koike T., Kimura E. // *J. Amer. Chem. Soc.* – 2000. – **122**. – P. 576 – 584. (в) Papaefstathiou G.S., Manessi S., Raptopoulou C.P. et al. // *Inorg. Chem. Commun.* – 2004. – **7**. – P. 69 – 72. (г) Davis J.T., Spada G.P. // *Chem. Soc. Rev.* – 2007. – **36**. – P. 296 – 313. (д) Sessler J.L., Lawrence C.M., Jayawickramarajah J. // *Ibid.* – P. 314 – 325.
- (a) Rostkowska H., Szczepaniak K., Nowak M.J. et al. // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1990. – **112**. – P. 2147 – 2160. (б) Leszczynski J., Lammertsma K. // *J. Phys. Chem.* – 1991. – **95**. – P. 3128 – 3132. (в) Leš A., Adamowicz L. // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1990. – **112**. – P. 1504 – 1509. (г) Yekeler H. // *J. Comp.-Aided Molec. Design.* – 2000. – **14**. – P. 243 – 250. (д) Wang H., Meng F., Xu W., Liu C. // *J. Mol. Struct. Theochem.* – 2005. – **716**. – P. 137 – 141. (е) Yang Z., Rodgers M.T. // *J. Phys. Chem.* – 2006. – **A110**, N 4. – P. 1455 – 1468.
- Zielenkiewicz W. // *Pure Appl. Chem.* – 1999. – **71**, N 7. – P. 1285 – 1290.
- (a) Shefter E., Mautner H.G. // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1967. – **89**. – P. 1249 – 1253. (б) Tiekink E.R.T. // *Z. Kristallogr.* – 1989. – **187**. – S. 79 – 84.
- Wang W.-J., Ganin E.V., Fonari M.S. et al. // *Org. Biomol. Chem.* – 2005. – **3**. – P. 3054 – 3058.
- (a) Ganin E.V., Fonari M.S., Simonov Yu.A. et al. // *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* – 2005. – **52**. – P. 63 – 74. (б) Fonari M.S., Simonov Yu.A., Bocelli G. et al. // *Ibid.* – 2008. – **61**. – P. 367 – 375.
- Simonov Y.A., Fonari M.S., Lipkowski J. et al. // *Ibid.* – 2003. – **46**, N 1-2. – P. 27 – 35.
- Набор экспериментальных данных получен в дифрактометре CCD Bruker с единственного пригодного к съемке тонкого пластинчатого кристалла с линейными размерами 0,06×0,14×0,21 мм. C₂₀H₃₂N₁₂O₁₀ M = 600,58, триклинный, пр. гр. P-1, a = 7,3954(3), b = 9,7519(4), c = 10,5260(5) Å, α = 71,91(3), β = 78,07(2), γ = 67,80(2)°, V = 664,7(14) Å³, Z = 1, D_c = 1,500 г·см⁻³, μ = 0,122 мм⁻¹. Число независимых рефлексов 1956, число рефлексов с [I > 2σ(I)] 763, добротность уточнения 0,995, ключевой R-фактор для [I > 2σ(I)] R₁ = 0,1122, wR₂ = 0,2090. Cif-файл депонирован в Кембриджской базе структурных данных, номер регистрации CCDC 710152.
- Fonari M.S., Simonov Y.A., Chumakov Y.M. et al. // *Supramolec. Chem.* – 2004. – **16**, N 1. – P. 23 – 30.
- Fonari M.S., Simonov Y.A., Chumakov Y.M. et al. // *Журн. структур. химии.* – 2005. – **46**. – С. 95 – 101.