

УДК 548.737

**МОЛЕКУЛЯРНАЯ И КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА
2,3-ДИМЕТИЛ-5-(2'-МЕТИЛПРОП-1'-ЕНИЛ)-6-(МОРФОЛИЛ-4'-КАРБОНИЛ)-
ЦИКЛОГЕКС-3-ЕН-1-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ**

© 2012 **Е.В. Миронова^{1*}, М.С. Дзюркевич², О.А. Лодочникова¹, Д.Б. Криволапов¹,
И.А. Литвинов¹, В.В. Племенков²**

¹Учреждение Российской академии наук Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова
КНЦ РАН, Казань

²Российский государственный университет, Калининград

Статья поступила 8 апреля 2011 г.

Выполнено рентгеноструктурное исследование 2,3-диметил-5-(2'-метилпроп-1'-енил)-6-(морфолил-4'-карбонил)-циклогекс-3-ен-1-карбоновой кислоты — одного из продуктов реакции ациклического монотерпена, аллооцимена, с малеиновым и цитраконовым ангидридами по схеме Дильса—Альдера с последующим раскрытием ангидридного фрагмента аддуктов морфолином до соответствующих амидов. Кристаллы триклинные; $a = 10,619(1)$, $b = 12,784(2)$, $c = 14,328(2)$ Å; $\alpha = 65,752(1)$, $\beta = 87,932(1)$, $\gamma = 78,120(1)^\circ$; $V = 1733,0(3)$ Å³, пространственная группа $P-1$, $Z = 4$ (две независимые молекулы). В обеих молекулах наблюдается *анти*-конформация карбоксильной группы, которая стабилизируется внутримолекулярной водородной связью между карбоксильным атомом водорода и кислородом кетонной группы.

Ключевые слова: 2,3-диметил-5-(2'-метилпроп-1'-енил)-6-(морфолил-4'-карбонил)-циклогекс-3-ен-1-карбоновая кислота, кристаллическая и молекулярная структура, *анти*-конформация карбоксильной группы, рентгеноструктурный анализ.

В настоящее время одним из перспективных подходов к созданию веществ с эффективными медико-биологическими свойствами является синтез соединений гибридной, или бифильной природы, сочетающих в своей структуре фрагменты известной активности [1]. С этих позиций образование гибридов на основе природных липофильных терпеноидов, обладающих самой разнообразной биологической активностью [2], путем введения в них гидрофильных карбоксильных и карбамидных функций, типичных для многих лекарственных препаратов [3], должно быть многообещающим.

Нами был осуществлен синтез соединений такого типа реакциями ациклического монотерпена аллооцимена, с малеиновым и цитраконовым ангидридами по схеме Дильса—Альдера

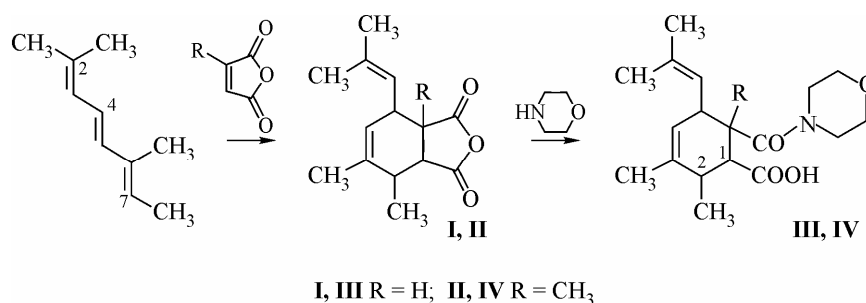


Схема 1

* E-mail: katy@iopc.knc.ru

с последующим раскрытием ангидридного фрагмента аддуктов **I** и **II** морфолином до соответствующих амидов **III** и **IV** (схема 1).

В данной публикации мы представляем кристаллическую структуру соединения **III**, для которого удалось получить пригодные для РСА экспериментальные кристаллы.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

2,3-Диметил-5-(2'-метилпроп-1'-енил)-6-(морфолил-4'-карбонил)-циклогекс-3-ен-1-карбоновая кислота (III) была получена выдерживанием смеси 5 г (0,021 моль) **I** в 15 мл ТГФ с 1,8 г (0,021 моль) морфолина при комнатной температуре в течение 24 ч. После удаления растворителя в вакууме водоструйного насоса и перекристаллизации твердого остатка из этанола получено 5,1 г кристаллов с $T_{пл}$ 154—155 °С, выход 76 %. Найдено, %: С 67,43, Н 8,40, N 4,31, C₁₈H₂₇NO₄. Вычислено, %: С 67,29, Н 8,41, N 4,36.

ИК спектр, см⁻¹: 2440, ОН карбоксильной группы, 1729, С=О карбоксильной группы, 1582, С=О амидной группы.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д. (*J*, Гц): 1,31 д (³J_{HH} 7,3, 3H, СНСН₃); 1,60 д (⁴J_{HH} 1,3, 3H, СН₃); 1,66 д (⁴J_{HH} 1,2, 3H, СН₃); 1,76 д (⁴J_{HH} 1,1, 3H, СН₃); 2,42 уш с (1H, СН); 2,90 с (1H, СН); 3,34 м (1+1H, СН); 3,58 м (2+2+2H, С₄Н₈NO); 5,18 с (1H, С=СН); 5,21 (1H, С=СН); 11,83 уш с (1H, СООН).

РЕНТГЕНОСТРУКТУРНЫЙ АНАЛИЗ

Рентгеноструктурный анализ кристалла соединения **III** проведен на автоматическом дифрактометре "Bruker Smart APEX II CCD": графитовый монохроматор, λMoK_α = 0,71073 Å, ω-сканирование, температура 293 К. Структура расшифрована прямым методом по программе SIR [4] и уточнена вначале в изотропном, затем в анизотропном приближении по программе SHELXL-97 [5]. Атомы водорода H(8A) и H(8B) выявлены из разностных рядов Фурье и уточнены изотропно. Остальные атомы водорода помещены в геометрически рассчитанные положения и включены в уточнение по модели "наездника". Все расчеты проведены с помощью программ WinGX [6] и APEX2 [7]. Все рисунки и анализ межмолекулярных взаимодействий выполнены с помощью программы PLATON [8]. Исследование монокристалла соединения **III** проведено в федеральном спектроаналитическом центре коллективного пользования Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КазНИЦ РАН на базе Лаборатории дифракционных методов исследования. Параметры внутри- и межмолекулярных взаимодействий (водородных связей) в кристалле **III** приведены в таблице.

Кристаллы соединения **III**: бесцветные, призматические, триклинные; C₁₈H₂₇N₁O₄; *M* = 321,19; *a* = 10,619(1), *b* = 12,784(2), *c* = 14,328(2) Å; α = 65,752(1), β = 87,932(1), γ = 78,120(1)°; *V* = 1733,0(3) Å³, *d_x* = 1,23 г/см³, *Z* = 4 (две независимые молекулы), пространственная группа *P*-1. Угол сканирования 2,44° < θ < 23,20°. Измерено 6766 независимых отражений, 5019 из кото-

Параметры внутри- и межмолекулярных взаимодействий (водородных связей) в кристалле соединения **III**

D—H···A	D—H, Å	H···A, Å	D···A, Å	DHA, град.	Операции симметрии
O(8A)—H(8A)···O(14A)	0,98(3)	1,55(3)	2,518(2)	169(3)	—
O(8B)—H(8B)···O(14B)	1,00(3)	1,54(3)	2,540(2)	171(3)	—
C(19B)—H(19E)···O(18A)	0,97	2,59	3,428(2)	145	1+x, -1+y, 1+z
C(20A)—H(20B)···O(14A)	0,97	2,28	2,679(2)	104	—
C(20B)—H(20E)···O(14B)	0,97	2,31	2,682(2)	102	—
C(8A)—H(82A)···O(7A)	0,96	2,35	2,895(3)	116	—
C(8B)—H(83B)···O(7B)	0,96	2,37	2,907(3)	115	—

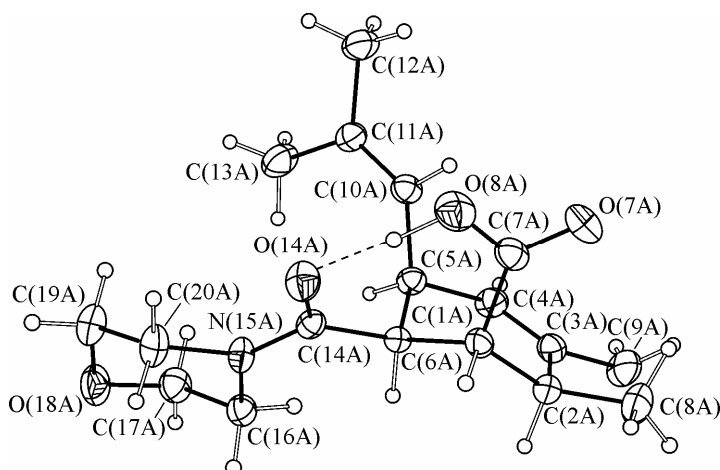


Рис. 1. Внутримолекулярная водородная связь O(8)—H(8)···O(14) на примере молекулы **IIIА** в кристалле

рых с $I \geq 2\sigma$. Учет поглощения не проводили; $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0,86 \text{ см}^{-1}$. Окончательные значения факторов расходимости $R = 0,0451$ и $R_w = 0,1055$ по 5019 рефлексам с $F > 2\sigma(F^2)$. Структура депонирована в Кембриджской базе кристаллоструктурных данных (CCDC 819096; deposit@ccdc.cam.ac.uk или <http://www.ccdc.cam.ac.uk>).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По данным РСА, соединение **III** кристаллизуется в триклинной пространственной группе $P-1$ с двумя независимыми молекулами. На рис. 1 показана геометрия молекулы **IIIА** в кристалле.

Длины связей и валентные углы в молекулах **IIIА** и **IIIВ** одинаковы в пределах ошибки эксперимента, незначительные различия наблюдаются в геометрии заместителя при атоме C(6) (значения торсионных углов C(14)N(15)C(16)C(17) — $142,2(2)$ и $147,1(2)^\circ$, C(14)N(15)C(20)C(19) — $140,7(2)$ и $146,8(2)^\circ$, C(16)N(15)C(14)C(6) — $8,4(2)$ и $11,1(2)^\circ$ для **IIIА** и **IIIВ** соответственно). В обеих молекулах морфолиновый цикл имеет конформацию *кресло* (для **IIIА** фрагмент C(16A)C(17A)C(19A)C(20A) плоский в пределах $0,001(2) \text{ \AA}$, отклонения атомов O(18A) и N(15A) составляют $-0,667(1)$ и $0,580(1) \text{ \AA}$ соответственно; для **IIIВ** фрагмент C(16B)C(17B)C(19B)C(20B) плоский в пределах $0,010(2) \text{ \AA}$, отклонения атомов O(18B) и N(15B) составляют $-0,681(2)$ и $0,566(1) \text{ \AA}$ соответственно), а циклогекс-3-еновый цикл — конформацию *полукресло* (для **IIIА** фрагмент C(2A)C(3A)C(4A)C(5A) плоский в пределах $0,003(2) \text{ \AA}$, отклонения атомов C(1A) и C(6A) составляют $0,476(2)$ и $-0,363(2) \text{ \AA}$ соответственно; для **IIIВ** фрагмент C(2B)C(3B)C(4B)C(5B) плоский в пределах $0,001(2) \text{ \AA}$, отклонения атомов C(1B) и C(6B) составляют $0,481(2)$ и $-0,365(2) \text{ \AA}$ соответственно).

В обеих молекулах наблюдается так называемая *анти*-конформация карбоксильной группы (см. схему 2).

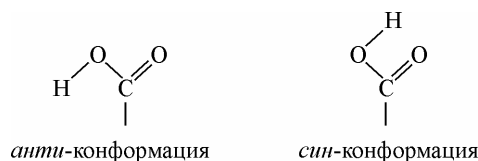
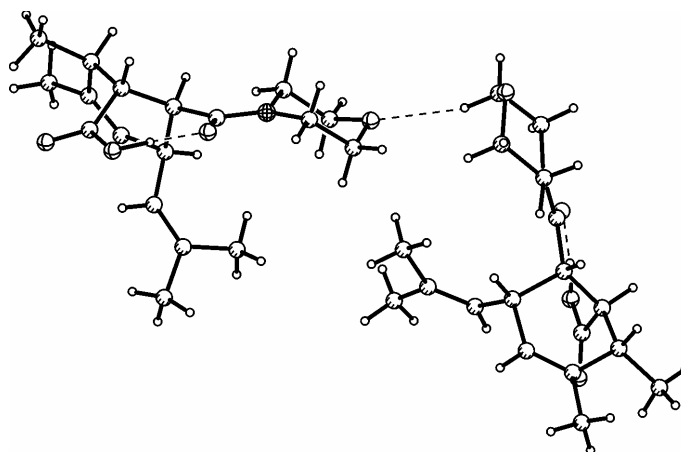


Схема 2. *Анти*- и *син*-конформация карбоксильной группы

Среди обширного класса карбоновых кислот (более 11000 структур по версии 1,12 Кембриджской базы структурных данных [9]) насчитывается порядка 1000 кристаллических структур, в которых реализуется эта конформация. Как показывает анализ литературы, именно для класса кетокислот она является характерной [10—12].

В кристалле **III** анти-конформация карбоксильной группы стабилизируется внутримолекулярной водородной связью между карбоксильным атомом водорода и кислородом кетонной группы (см. рис. 1). Параметры взаимодействия (см. таблицу) свидетельствуют о прочности водородной связи, чем объясняется существенное удлинение связи C(14)=O(14) до $1,246(2) \text{ \AA}$

Рис. 2. Ассоциат молекул **IIIА** и **IIIВ** в кристалле, образованный за счет межмолекулярного взаимодействия C(19В)—H(19Е)···O(18А)



в молекулах **IIIА** и **IIIВ** (стандартная длина ее для альдегидов и кетонов по данным [13] варьирует в пределах 1,19—1,21 Å).

Наиболее существенным межмолекулярным взаимодействием в кристалле **III** является взаимодействие C(19В)—H(19Е)···O(18А), посредством которого молекулы А и В объединены попарно (рис. 2). Молекула А участвует в этом взаимодействии в качестве акцептора протона, а молекула В — в роли донора. В кристалле также отмечаются внутримолекулярные взаимодействия С—Н···О-типа, параметры которых приведены в таблице.

Таким образом, рентгеноструктурное исследование одного из продуктов реакции аллооцимена с малеиновым и цитраконовым ангидридами — 2,3-диметил-5-(2'-метилпроп-1'-енил)-6-(морфолил-4'-карбонил)-циклогекс-3-ен-1-карбоновой кислоты — показало, что кристаллы данного соединения триклинные, пространственная группа *P*-1 с двумя независимыми молекулами. Независимые молекулы имеют сходную геометрию. В обеих молекулах морфолиновый цикл имеет конформацию *кресло*, а циклогекс-3-еновый цикл — конформацию *полукресло*. В обеих молекулах наблюдается *анти*-конформация карбоксильной группы, которая стабилизируется внутримолекулярной водородной связью между карбоксильным атомом водорода и кислородом кетонной группы. Классических межмолекулярных водородных связей в кристалле не отмечено, имеется межмолекулярное взаимодействие С—Н···О-типа, приводящее к связыванию молекул А и В.

Работа выполнена при финансовой поддержке грантов Российского фонда фундаментальных исследований (№ 09-03-00696а) и Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых — кандидатов наук (МК-1670.2010.3).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Corson N.W., Aberle N., Crews C.M. // ACS Chemical Biology. – 2008. – 3, N 11. – P. 677 – 692; b) Potashman M.H., Duggan M.E. // J. Med. Chem. – 2009. – 52, N 5. – P. 1231 – 1246.
2. Племеников В.В. Химия изопреноидов. – Калининград—Казань—Барнаул: Изд-во Алтайского ун-та, 2007.
3. Iwao Ojima // Accounts Chem. Res. – 2008. – 41, N 1. – P. 108 – 119; b) Gutierrez-Lugo M.-T., Bewley C.A. // J. Med. Chem. – 2008. – 51, N 9. – P. 2606 – 2612; c) Horwedel C., Tsogoeva S. B., Wei S., Efferth T. // J. Med. Chem. – 2010. – 53, N 13. – P. 4842 – 4848.
4. Altomare A., Casciarano G., Giacovazzo C., Viterbo D. // Acta Crystallogr. Sec. A. – 1991. – 47, N 4. – P. 744 – 748.
5. Sheldrick G.M. SHELX-97, program for crystal structure refinement. – Göttingen, Germany: Univ. of Göttingen, 1997. – 1, 2.
6. Farrugia L.J. // J. Appl. Crystal. – 1999. – 32. – P. 837 – 838.
7. APEX2 (Version 2.1), SAINTPlus. Data Reduction and Correction Program (Version 7.31A, Bruker Advanced X-ray Solutions, BrukerAXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, 2006.
8. Spek A.L. // Acta Crystallogr. Sec. A. – 1990. – 46, N 1. – P. 34 – 41.
9. Cambridge structural database system. Version 1.12. Cambridge Crystallographic Data Centre, 2009.
10. Leiserowitz L. // Acta Cryst. – 1976. – B32. – P. 775 – 802.
11. Cote A.M.L., Lalancette R.A., Thompson H.W. // Acta Cryst. – 1996. – C52. – P. 1535 – 1537.
12. DeVita Dufort M., Davison M., Lalancette R.A., Thompson H.W. // Acta Cryst. – 2007. – C63. – P. o646 – o649.
13. Allen F.N., Kennard O., Watson D.G. et al. // J. Chem. Soc., Perkin Trans. II. – 1987. – N 12. – P. S1 – S19.