

СТРУКТУРА ОРГАНИЧЕСКИХ
СОЕДИНЕНИЙ

УДК 548.737

КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА 3,4-ДИГИДРО-2-МЕТОКСИ-2-МЕТИЛ-4-ФЕНИЛ-2Н,5Н-ПИРАНО[3,2-С]ХРОМЕН-2-ОНА

© 2020 г. А. Н. Кочетов^{1,*}, Л. А. Носикова¹, Л. Г. Кузьмина²¹ МИРЭА – Российский технологический университет
(Институт тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова), Москва, Россия² Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН, Москва, Россия

*E-mail: kochchem@mail.ru

Поступила в редакцию 11.03.2020 г.

После доработки 11.03.2020 г.

Принята к публикации 03.04.2020 г.

Методом рентгеноструктурного анализа исследована новая полиморфная форма 3,4-дигидро-2-метокси-2-метил-4-фенил-2Н,5Н-пирано[3,2-с]хромен-2-она (“Пиранокумарин”). Кристаллографические параметры структуры $C_{20}H_{18}O_4$: $M = 322.34$, пр. гр. $C2/c$, $a = 23.542(1)$, $b = 8.4938(3)$, $c = 19.7804(8)$ Å, $\beta = 125.977(3)^\circ$, $Z = 8$.

DOI: 10.31857/S0023476120050112

ВВЕДЕНИЕ

Ранее [1] было исследовано строение молекулярного комплекса антикоагулянта крови 3-[1-(4-нитрофенил)-3-оксобутил]-4-гидроксихромен-2-она (торговое название “Синкумар”) с этиловым спиртом. Подобные сольватированные формы ряда производных 4-гидроксикумарина обладают большей фармакологической активностью [2] и представляют интерес в качестве новых лекарственных форм и родентицидных средств. Ранее также была отмечена более высокая токсичность некоторых производных данной лекарственной группы. Например, метиловый эфир фармакопейного препарата “Варфарин” оказывается более токсичным в отношении *M. Musculus L.*, чем “Варфарин” [3, 4].

В литературе можно найти данные о большом количестве полиморфных модификаций для производных данной лекарственной группы [5–7], что частично подтверждает широкий разброс спектральных характеристик и температур плавления синтезируемых разными методами производных [8–11]. Существует более пяти различных полиморфных модификаций широко известных медицинских субстанций [7, 12]. Получение полиморфной формы может быть сопряжено с образованием различных сольватов, продуктов самоконденсации или взаимодействием с растворителем. Между тем различия в фармакологических характеристиках полиморфных модификаций одного и того же лекарственного средства заставляют строго регламентировать способ получения и очистки препаративных форм [13].

Совокупностью этих обстоятельств можно объяснить повышенный интерес к исследованию строения наиболее доступной лекарственной формы данной группы соединений – “Варфарина” [9, 14] – и его метилового эфира [10]. В кристаллическом состоянии “Варфарин” существует исключительно в циклической полукетальной форме [9, 10, 14–16], однако в растворе обнаруживаются и открытые цепочечные формы за счет размыкания полукетального фрагмента [16–19].

Для метиловых производных “Варфарина” в зависимости от способа получения удалось выделить как циклические, так и алициклические производные [10]. Метилирование “Варфарина” диазометаном [20] и с помощью метилиодида в ацетоне приводит к одному и тому же продукту: метиловому эфиру открытой цепочечной формы [10]. В случае кристаллизации “Варфарина” из метилового спирта производные не образуются, однако была получена сольватированная форма, содержащая MeOH в соотношении 1 : 1 [14].

Из него могут быть получены эфиры гемикетальной формы “Варфарина” при проведении реакции с соответствующим спиртом в присутствии соляной кислоты или смолы Dowex 50 [10, 20]. Дробная кристаллизация пиранокумарина в виде рацемической смеси, полученного в [10] из этилового спирта, приводит к двум различным моноклинным полиморфным формам, характеризующимся различными $T_{пл}$ (167.2–168.4, 183.8–186.0°C) и параметрами ячеек: пр. гр. $P2_1/n$, $a = 16.22(1)$, $b = 5.86(1)$, $c = 16.63(1)$ Å, $\beta = 95.0(5)^\circ$, $Z = 4$; пр. гр. $I2_1/a$ (пр. гр. $C2/c$ в нестандартной

Таблица 1. Кристаллографические характеристики, данные эксперимента и параметры уточнения структуры

Формула	C ₂₀ H ₁₈ O ₄
<i>M</i>	322.34
Сингония, пр. гр., <i>Z</i>	Моноклинная, <i>C2/c</i> , 8
<i>a</i> , <i>b</i> , <i>c</i> , Å	23.542(1), 8.4938(3), 9.7804(8)
β, град	125.977(3)
<i>V</i> , Å ³	3200.9(2)
<i>D_x</i> , г/см ³	1.338
<i>F</i> (000)	1360
μ, мм ⁻¹	0.093
Размер кристалла, мм	0.52 × 0.46 × 0.38
<i>T</i> , К	120(2)
Излучение; λ, Å	MoK _α ; 0.71073
Тип сканирования	Ω
θ, град	2.14–29.00
Пределы <i>h</i> , <i>k</i> , <i>l</i>	–31 ≤ <i>h</i> ≤ 32, –7 ≤ <i>k</i> ≤ 11, –26 ≤ <i>l</i> ≤ 26
Число отражений: измеренных (<i>N</i> ₁)/незави- симых с <i>I</i> > 2σ(<i>I</i>) (<i>N</i> ₂), <i>R</i> _{int}	10492/4132, 0.0229
<i>R</i> / <i>R_w</i> по <i>N</i> ₁	0.0527/0.1159
<i>R</i> / <i>R_w</i> по <i>N</i> ₂	0.0417/0.1103
<i>S</i> по <i>F</i> ²	1.044
Δρ _{min} /Δρ _{max} , э.Å ⁻³	–0.239/0.354

установке) *a* = 19.943(3), *b* = 8.516(1), *c* = 20.027(5) Å, β = 106.92(2)°, *Z* = 8) соответственно. Несмотря на существенные различия полиморфных модификаций, полное исследование строения проведено не было. Позднее [21] теми же авторами была подробно исследована полиморфная форма рацемической смеси (*S*, *S*; *R*, *R*) с *T*_{пл} = 167.2–168.4°C и уточнены ее параметры (пр. гр. *P2₁/n*, *a* = 5.858(1), *b* = 16.732(9), *c* = 16.383(9) Å, β = 94.82(3)°, *Z* = 4), а также ранее неопи́санная модификация оптически чистой (*R,R*)-формы с *T*_{пл} = 177.9–179.9°C и параметрами: пр. гр. *P2₁2₁2₁*, *a* = 11.521(2), *b* = 14.061(2), *c* = 10.055(2) Å, *Z* = 4. В настоящей работе получена и изучена новая полиморфная форма соединения.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

К 0.50 г (200 ммоль) 3-(1-фенил-3-оксобутил)-4-гидроксихромен-2-она (“Варфарина”) в 70 см³ метанола добавили 0.25 см³ концентрированной соляной кислоты и кипятили полученный раствор в колбе с обратным холодильником в течение 1 ч. После остывания до комнатной температуры полученный бесцветный раствор оставили

для кристаллизации без доступа воздуха. Выпавшие пластинчатые кристаллы отделили от маточного раствора, промыли небольшими порциями метанола (по 5 см³). Набор экспериментальных отражений получен для кристалла, покрытого перфторированным маслом, на дифрактометре с координатным детектором Bruker SMART APEX (MoK_α-излучение, *T* = 120(2) К, ω-сканирование). Структура расшифрована прямыми методами и уточнена методом наименьших квадратов по *F*² в анизотропном приближении атомных смещений. Атомы водорода локализованы из разностного синтеза, но в дальнейшее уточнение в изотропном приближении включены их геометрически рассчитанные позиционные параметры.

Все расчеты выполнены по программам SHELXTL-Plus [22], обработка экспериментальных отражений проведена по программе [23]. Кристаллографические параметры, а также параметры расшифровки и уточнения структуры приведены в табл. 1, отдельные длины связей и валентные углы – в табл. 2.

Координаты атомов и другие экспериментальные данные депонированы в Кембриджский банк структурных данных (CCDC № 673717).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Фрагменты кристаллической структуры показаны на рис. 1. Молекула имеет гемикетальную циклическую конфигурацию и содержит два центра хиральности – атомы C1 и C3. Пиранокумарин кристаллизуется в виде рацемической смеси: абсолютная конфигурация молекулы *S*^{C1}*S*^{C3} и *R*^{C1}*R*^{C3}, т.е. оба атома C имеют одинаковую хиральность.

В полукетале плоская кумариновая система C4...C12 дополняется третьим шестичленным гетероциклом, включающим в себя атом кислорода O3. Этот гетероцикл имеет конформацию полукресла: атомы C2 и C1 расположены по разные стороны от плоскости остальных атомов гетероцикла и отстоят от этой плоскости на +0.387 и –0.344 Å соответственно. Торсионный угол O3–C5–C4–C3 составляет –2.5(1)°. Подобная конформация была подробно исследована в [1]. Строение кумаринового фрагмента молекулы практически не отличается от строения незамещенного 4-гидроксикумарина [24] и родственных соединений данной лекарственной группы [1, 9, 10, 14, 15, 21, 25–27].

Анализ кристаллической упаковки показал, что атом кислорода кето-группы O2 участвует в образовании парных межмолекулярных контактов C–H...O средней прочности (C17–H17*B*...O2*A* и C17–H17*A*...O2*B*: H17...O2 2.552 Å, C17–H17–O2 158°), в результате образуются centrosymmetric димеры (рис. 2). Димерные структуры на-

блюдаются в случае “Варфарина” и родственных соединений за счет реализации водородных связей $O-H\cdots O$ между атомами кислорода кето-группы кумаринового цикла и гидроксо-группой пиранонового фрагмента [9, 15]. Энергетика этих водородных связей может быть оценена по данным прецизионного рентгенодифракционного исследования при топологическом анализе функции распределения электронной плотности в рамках теории “Атомы в молекуле” [28]. Помимо димерных систем для сольватированных форм данной фармакологической группы реализуются цепочечные структуры, в которых сольватированная молекула (спиртов [1, 14] и воды [21]), содержащая один активный протон, участвует в двух водородных связях: в одной из них в качестве донора, а во второй – в качестве акцептора протона. При этом образуется пара водородных связей средней прочности между гидроксогруппой пиранонового фрагмента и атомом кислорода растворителя, а также собственным протоном сольватированной молекулы с карбонильным кислородом другой молекулы полукетала, связанной с базисной трансляцией вдоль оси a кристалла.

Помимо образования различных водородных связей $O-H\cdots O$ карбонильные соединения в кристаллическом состоянии могут стабилизироваться внутримолекулярными и межмолекулярными водородными связями $C-H\cdots O$ [29]. Наличие подобных контактов приводит к реализации различных полиморфных модификаций. Так, в кристаллической упаковке рацемической смеси (пр. гр. $P2_1/n$, $a = 5.858(1)$, $b = 16.732(9)$, $c = 16.383(9)$ Å, $\beta = 94.82(3)^\circ$, $Z = 4$) образуются межмолекулярные контакты $C-H\cdots O$ средней прочности между атомом кислорода кето-группы $O2$ и атомом водорода, занимающим орто-положение в фенильном колце ($C14-H14B\cdots O2A$: $H14B\cdots O2A$ 2.505 Å, $C14-H14-O2$ 168°), в результате образуется цепочечная структура [21], похожая на молекулярные комплексы родственных соединений с сольватированными молекулами растворителя [1, 14, 21].

В кристаллической упаковке оптически активного (R,R)-изомера исследуемого соединения (пр. гр. $P2_12_12_1$, $a = 11.521(2)$, $b = 14.061(2)$, $c = 10.055(2)$ Å, $Z = 4$) [21] наблюдается контакт $C-H\cdots O$ между карбонильным атомом $O2$ и атомом водорода $H11$ кумаринового, а не фенильного фрагмента ($C11-H11B\cdots O2A$: $H11B\cdots O2A$ 2.523 Å, $C14-H14-O2$ 117°), в результате также образуется цепочечная структура. Несмотря на несколько большую прочность контакта и на значительно более выгодные условия для перекрывания орбиталей (угол $C-H-O2$ составляет 117°, а обнаруженный ранее в эксперименте и рассчитанный – 158° и 168° соответственно), эта упаковка менее плотная, что может быть следствием менее вы-

Таблица 2. Отдельные длины связей (d) и валентные углы (ω)

Связь	d , Å	Связь	d , Å
O1–C7	1.377(2)	C4–C5	1.359(2)
O1–C8	1.396(2)	C4–C8	1.452(2)
O2–C8	1.211(1)	C5–C6	1.449(2)
O3–C5	1.351(1)	C6–C7	1.397(2)
O3–C1	1.457(1)	C6–C9	1.403(2)
O4–C1	1.406(1)	C7–C12	1.392(2)
O4–C20	1.431(2)	C9–C10	1.384(2)
C1–C19	1.516(2)	C10–C11	1.396(2)
C1–C2	1.519(2)	C11–C12	1.387(2)
C2–C3	1.543(2)	C13–C18	1.393(2)
C3–C4	1.510(2)	C13–C14	1.397(2)
C3–C13	1.529(2)		
Угол	ω , град	Угол	ω , град
C7–O1–C8	121.7(1)	C4–C5–C8	119.4(1)
C5–O3–C1	116.5(1)	C5–C4–C3	122.3(1)
C1–O4–C20	116.4(1)	C8–C4–C3	118.0(1)
O4–C1–O3	108.6(1)	O3–C5–C4	124.8(1)
O4–C1–C19	113.5(1)	O3–C5–C6	113.5(1)
O3–C1–C19	105.0(1)	O1–C7–C12	117.5(1)
O4–C1–C2	106.9(1)	O1–C7–C6	121.2(1)
O3–C1–C2	109.3(1)	O2–C8–O1	116.1(1)
C19–C1–C2	113.4(1)	O2–C8–C4	125.6(1)
C1–C2–C3	112.2(1)	O1–C8–C4	118.2(1)
C4–C3–C13	115.4(1)	C4–C5–C6	121.7(1)
C4–C3–C2	108.1(1)	C7–C6–C9	119.0(1)
O3–C3–C4	114.6(1)	C7–C6–C5	117.5(1)
C13–C3–C2	112.2(1)		

годной пространственной конфигурации оптически активного (R,R)-изомера по сравнению с рацематом.

По-видимому, возможны еще несколько полиморфных модификаций пиранокумарина, сходных по строению с кристаллическими фазами родственных лекарственных форм. Например, возможно образование пар centrosymmetric димеров по типу хвост–голова, ароматические фрагменты которых располагаются параллельно друг над другом (π – π -взаимодействие), что ранее было обнаружено для родственного соединения 3-[1-фенилпропил]-4-гидроксихромен-2-он (торговое название “Маркумар”) [26]. Возможна также реализация более “рыхлых” структур с заметно удаленными контактами $C-H\cdots O$ (около 3 Å), например в случае этилового эфира гемикетальной формы “Варфарина” [30].

Использование обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии для

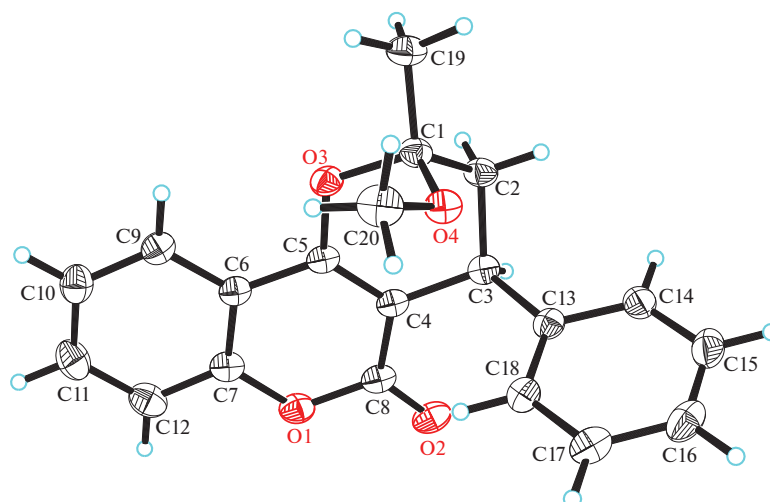


Рис. 1. Строение 3,4-дигидро-2-метокси-2-метил-4-фенил-2Н,5Н-пирано[3,2-с]хромен-2-она.

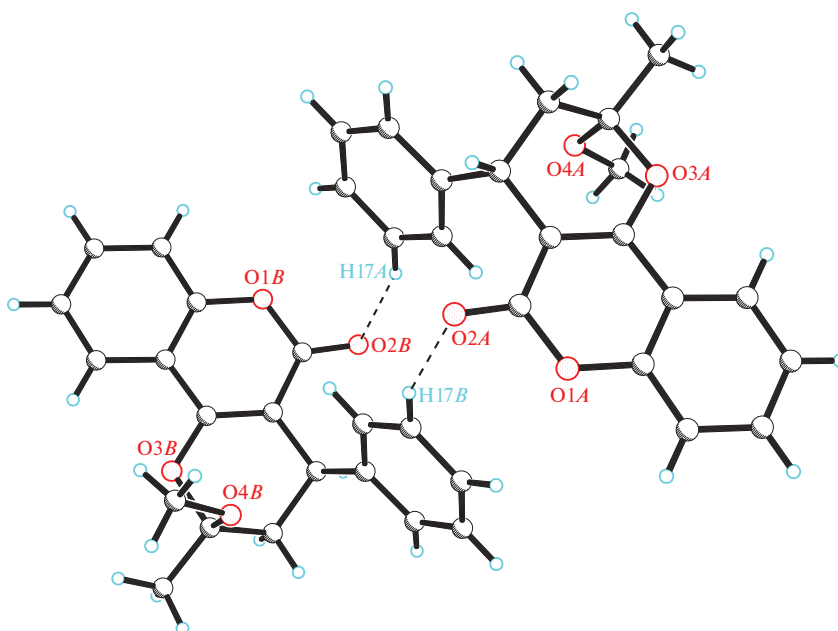


Рис. 2. Димерные фрагменты в кристаллической структуре 3,4-дигидро-2-метокси-2-метил-4-фенил-2Н,5Н-пирано[3,2-с]хромен-2-она, образованные за счет парных контактов С–Н...О.

оценки полярности пиранокумарина демонстрирует большую липофильность по сравнению со стартовой субстанцией “Варфарин” [31] и другими производными 4-гидроксикумаринового ряда [32–34], что, по мнению ряда авторов, может свидетельствовать о более высокой способности к кумуляции и, как следствие, к большей антикоагулянтной активности [35–38]. Экспериментально это подтвердилось: при внутрижелудочном введении самцам белых крыс одинаковой дозы (30 мг/кг) полученной полиморфной формы соединения параллельно с исходной субстанцией

“Варфарин” была установлена большая эффективность новой формы (66%) по сравнению со стартовой (50%).

Авторы выражают благодарность Н.П. Сергеюк и Ю.И. Походзей за помощь в получении токсикологических данных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кочетов А.Н., Кузьмина Л.Г. // Кристаллография. 2007. Т. 52. № 4. С. 662.

2. *Лакин К.М., Смирнова Т.В., Вишнякова Г.М.* // Хим.-фарм. журн. 1989. Т. 23. С. 1212.
3. *Заева Г.Н., Мальцева М.М., Березовский О.И. и др.* // Дезинфекционное дело. 2004. № 3. С. 58.
4. *The Agrochemical Handbook / Ed. Kennedy J.M.* Unwin Brothers Limited, Old Woking, Surrey, 1987.
5. *Валика В.В., Бабилев Ф.В., Андроник И.Я.* // Наука – фармацевтической практике. Кишинев: Штиинца, 1984. С. 27.
6. *Бабилев Ф.В.* // Фармацевтический журн. 1988. № 1. С. 51.
7. *Бабилев Ф.В., Андроник И.Я.* Полиморфизм лекарственных веществ. Кишинев: Штиинца, 1982. 239 с.
8. *Bowerman A.M., Brooks J.E.* // Pest Control. 1972. V. 75. P. 22.
9. *Valente E.J., Trager W.F., Jensen L.H.* // Acta Cryst. B. 1975. V. 31. P. 954.
10. *Valente E.J., Lingafelter E.C., Porter W.R., Trager W.F.* // J. Med. Chem. 1977. V. 20. P. 1489.
11. *Porter W.R., Trager W.F.* // J. Heterocycl. Chem. 1982. V. 19. P. 475.
12. *Burger A., Ramberger R.* // Mikrochim. Acta. 1979. B. II. S. 273.
13. *Леонидов Н.Б., Шабатин В.П., Першин В.И. и др.* // Рос. хим. журн. 1997. Т. 41. № 5. С. 37.
14. *Bravic G., Gaultier J., Hauw C.* // Acad. C.R., Paris. Sér. C. 1973. V. 277. P. 1215.
15. *Ruggiero G., Jr O.P., Valente E.J.* // Acta Cryst. C. 1989. V. 45. P. 1740.
16. *Кочетов А.Н., Кузьмина Л.Г.* // Хим.-фарм. журн. 2010. Т. 44. № 2. С. 19.
17. *Gianini D.D., Roberts J.D.* // Proc. Nat. Acad. U.S.A. 1974. V. 71. P. 4221.
18. *Trager W.F., Larry D.H.* // J. Med. Chem. 1984. V. 27. № 8. P. 1092.
19. *Вишнякова Г.М., Смирнова Т.В., Курковская Л.Н., Панов А.Ю.* // Изв. вузов. Сер. хим. хим. технол. 1986. Т. 29. Вып. 3. С. 111.
20. *Ikawa M., Link K.P., Stahmann M.A.* // J. Am. Chem. Soc. 1944. V. 66. P. 902.
21. *Valente E.J., Egglestone D.S., Schomaker V.* // Acta Cryst. C. 1986. V. 42. P. 1809.
22. *SHELXTL-Plus, Version 5.10.* Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin (USA), 1997.
23. *Version 6.02A.* Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin (USA), 2001.
24. *Gaultier J., Hauw C.* // Acta Cryst. A. 1966. V. 20. P. 646.
25. *Csöregi I., Edström S.* // Chem. Commun. Univ. Stockholm. 1976. № 4. P. 3.
26. *Valente E.J., Trager W.F., Lingafelter E.C.* // Acta Cryst. B. 1976. V. 32. P. 277.
27. *Valente E.J., Gaultier J., Hauw C.* // Acad. C.R., Paris. Sér. C. 1971. V. 272. P. 1112.
28. *Лысенко К.А., Антупин М.Ю.* // Изв. РАН. Сер. хим. 2006. Т. 55. № 1. С. 1.
29. *Гунта В.К., Бандхория П., Гунта Б.Д., Гунта К.К.* // Кристаллография. 2006. Т. 51. № 2. С. 292.
30. *Casalone G., Pilati T.* // Acta Cryst. C. 1998. V. 54. P. 1042.
31. *Кочетов А.Н., Шестаков К.А., Шпилевский Г.М., Кузьмина Л.Г.* // Хим.-фарм. журн. 2013. Т. 47. № 2. С. 41.
32. *Носикова Л.А., Кочетов А.Н.* // Тонкие хим. технологии. 2015. Т. 10. № 6. С. 88.
33. *Носикова Л.А., Кочетов А.Н.* // Пест-Менеджмент. 2015. № 4. С. 42.
34. *Носикова Л.А., Кочетов А.Н.* // Пест-Менеджмент. 2019. № 1. С. 36.
35. *Chen D.U., Kuo P.-Y., Yang D.-Y.* // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005. V. 15. № 10. P. 2665.
36. *Watt B.E., Proudfoot A.T., Bradberry S.M., Vale J.A.* // Toxicol. Rev. 2005. V. 24. № 4. P. 259.
37. *Gebauer M.* // Bioorgan. Med. Chem. 2007. V. 15. № 6. P. 2414.
38. *Кочетов А.Н., Шестаков К.А., Кузьмина Л.Г.* // Дезинфекционное дело. 2009. № 2. С. 68.