



УДК 547.495 : 548(312.5 + 73)

© 1993 В. З. Плетнев, И. Ю. Михайлова,
 А. Н. Соболев, Н. М. Галицкий *, А. И. Веренич *,
 Л. И. Хмельницкий **, О. В. Лебедев **, А. Н. Кравченко **,
 Л. И. Суворова **

ПРОСТРАНСТВЕННАЯ СТРУКТУРА ПСИХОТРОПНО АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ РЯДА N-ПОЛИАЛКИЛПРОИЗВОДНЫХ 2,4,6,8-ТЕТРААЗАБИЦИКЛО[3.3.0]ОКТАНДИОНА-3,7 В КРИСТАЛЛЕ ПО ДАННЫМ РЕНТГЕНОСТРУКТУРНОГО АНАЛИЗА

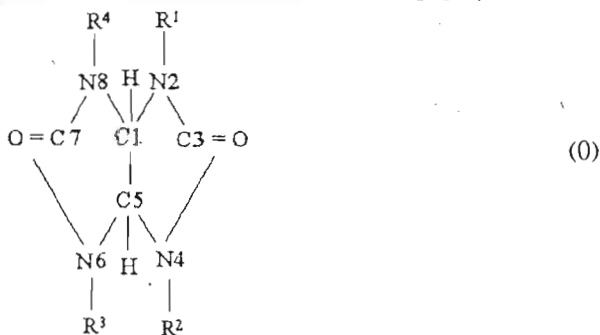
Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина
 и Ю. А. Овчинникова РАН, Москва;

* Институт биоорганической химии БАН, Минск;

** Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН, Москва

Прямыми рентгеновскими методами определены кристаллические структуры трех психотропно активных бициклических соединений, относящихся к ряду три- и тетра-N-алкилпроизводных 2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октандиона-3,7 — ДЭДМ (2,6-диэтил-4,8-диметилпроизводное; $C_{10}H_{18}N_4O_2$), ТЭ (2,4,6,8-тетраэтилпроизводное; $C_{12}H_{22}N_4O_2$) и ДМЭ (2,4-диметил-6-этилпроизводное; $C_8H_{14}N_4O_2$). Координаты атомов С, N, O уточнялись в анизотропном и атомов Н — в изотропном приближениях их тепловых колебаний до величины R-фактора 0,043, 0,045 и 0,048 соответственно. Найденные молекулярные структуры конформационно близки, они неплоские (в форме крыльев чайки) с углами между плоскостями гетероциклов $\sim 119^\circ$. Концевые метильные группы этильных радикалов располагаются под крыльями складчатых каркасов молекул в *gauche*-положении по отношению к С—N-связям, отходящим от С—С-перемычек бициклических систем.

В настоящее время в медицинской практике уже используется первый представитель нового класса психотропно активных соединений на основе N-алкилзамещенных производных бициклических бисмочевин общей формулы



Сокращения: ДЭДМ — 2,6-диэтил-4,8-диметилпроизводное, ТЭ — 2,4,6,8-тетраэтилпроизводное, ДМЭ — 2,4-диметил-6-этилпроизводное 2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октандиона-3,7.

Таблица 1

Длины валентных связей ДЭДМ
В скобках даны стандартные отклонения

Связь	Длина, Å	Связь	Длина, Å
O1—C2	1,230(9)	O2—C4	1,232(12)
N1—C1	1,435(9)	N1—C2	1,363(7)
N1—C5	1,470(8)	N2—C2	1,358(9)
N2—C3	1,447(11)	N2—C7	1,434(9)
N3—C3	1,457(7)	N3—C4	1,356(11)
N3—C8	1,462(7)	N4—C1	1,445(9)
N4—C4	1,367(11)	N4—C10	1,426(9)
C1—C3	1,539(7)	C5—C6	1,447(11)
C8—C9	1,493(15)		

Таблица 2

Валентные углы ДЭДМ
В скобках даны стандартные отклонения

Угол	Величина, град	Угол	Величина, град
C1—N1—C2	112,7(5)	C1—N1—C5	124,5(5)
C2—N1—C5	121,4(6)	C2—N2—C3	111,5(5)
C2—N2—C7	124,2(7)	C3—N2—C7	123,4(7)
C3—N3—C4	111,7(5)	C3—N3—C8	123,3(5)
C4—N3—C8	122,2(6)	C1—N4—C4	110,9(7)
C1—N4—C10	124,8(6)	C4—N4—C10	122,6(8)
N1—C1—N4	113,3(5)	N1—C1—C3	102,7(5)
N4—C1—C3	104,5(4)	O1—C2—N1	126,2(5)
O1—C2—N2	125,2(5)	N1—C2—N2	108,6(5)
N2—C3—N3	114,4(6)	N2—C3—C1	104,0(5)
N3—C3—C1	102,8(4)	O2—C4—N3	124,9(7)
O2—C4—N4	125,3(8)	N3—C4—N4	109,8(8)
N1—C5—C6	113,7(6)	N3—C8—C9	113,1(6)

Таблица 3

Длины валентных связей * ТЭ
В скобках даны стандартные отклонения

Молекула А		Молекула В	
Связь	Длина, Å	Связь	Длина, Å
O1—C1	1,221(11)	O1—C1	1,244(9)
N1—C1	1,347(12)	N1—C1	1,371(6)
N1—C2	1,442(6)	N1—C3	1,445(7)
N1—C4	1,502(11)	N1—C4	1,460(6)
N2—C1	1,347(14)	N2—C2	1,365(8)
N2—C3	1,438(7)	N2—C3	1,437(9)
N2—C6	1,447(10)	N2—C6	1,438(8)
C2—C3	1,539(10)	C3—C3'	1,553(11)
C4—C5	1,396(16)	C4—C5	1,481(8)
C6—C7	1,489(14)	C6—C7	1,476(9)
		O2—C2	1,248(10)

* Вследствие кристаллографической симметрии (см. рис. 1) геометрические параметры приведены для половин молекул А и В.

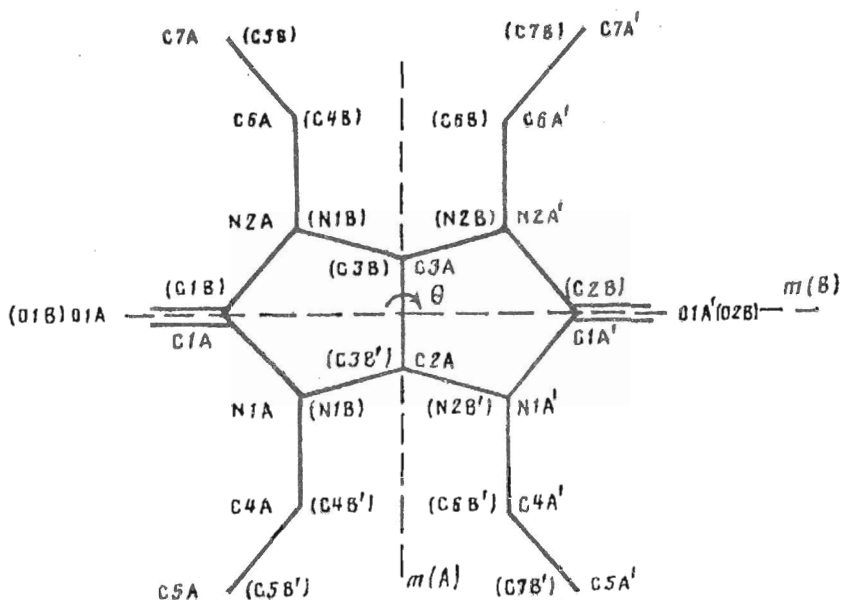


Рис. 1. Модель молекулы ТЭ. Символы А и В при идентификаторах атомов отвечают двум независимым молекулам, расположенным в кристалле под углом 90° друг к другу (см. «Экспер. часть»). Штрихом отмечены атомы, связанные с базовыми зеркальной плоскостью симметрии $m(A)$ ($m(B)$), обозначенной штриховой линией и проходящей через молекулы А и В

Этот препарат — 2,4,6,8-тетраметил-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октандион-3,7 (мебикар, $R^1=R^2=R^3=R^4=CH_3$) — успешно применяется как дневной транквилизатор при лечении главным образом неврозов [1]. В настоящее время предклинические и лабораторные исследования проходят другие активные аналоги мебикара, в частности объекты настоящего исследования — ДЭДМ ($R^1=R^3=C_2H_5$, $R^2=R^4=CH_3$), ТЭ ($R^1=R^2=R^3=R^4=C_2H_5$) и ДМЭ ($R^1=R^2=C_2H_5$, $R^3=C_2H_5$, $R^4=H$).

Таблица 4

Валентные углы * ТЭ

В скобках даны стандартные отклонения

Молекула А		Молекула В	
Угол	Величина, град	Угол	Величина, град
C1—N1—C2	113,4(6)	C1—N1—C3	111,0(4)
C1—N1—C4	121,0(7)	C1—N1—C4	121,6(4)
C2—N1—C4	125,2(5)	C3—N1—C4	123,4(4)
C1—N2—C3	113,0(7)	C2—N2—C3	110,3(5)
C1—N2—C6	121,4(7)	C2—N2—C6	121,1(6)
C3—N2—C6	125,0(6)	C3—N2—C6	123,9(5)
O1—C1—N1	125,4(11)	O1—C1—N1	125,1(3)
O1—C1—N2	126,7(10)	O2—C2—N2	124,6(4)
N1—C1—N2	107,9(8)	N1—C1—N1'	109,8(6)
N1—C2—C3	102,4(4)	N1—C3—C3'	103,8(3)
N1—C2—N1'	113,5(6)	N1—C3—N2	113,6(5)
N2—C3—C2	103,3(4)	N2—C3—C3'	104,0(3)
N2—C3—N2'	114,5(6)	N1'—C3—N2'	113,6(5)
N1—C4—C5	110,9(9)	N1—C4—C5	113,7(4)
N2—C6—C7	113,4(7)	N2—C6—C7	113,5(5)

* См. примечание к табл. 3.

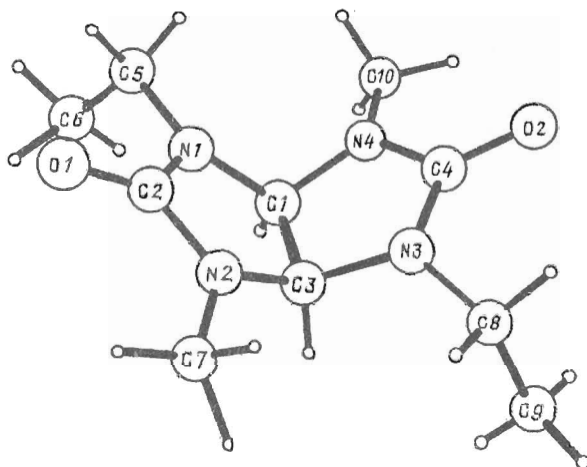


Рис. 2. Молекулярная структура ДЭДМ в кристалле

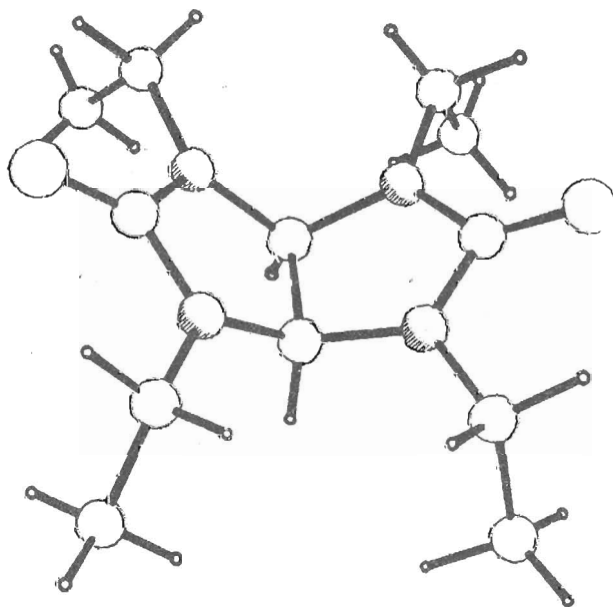


Рис. 3. Молекулярная структура ТЭ в кристалле (см. рис. 1).
Штриховкой выделены атомы азота

Молекулярный механизм действия мебикара и его аналогов неизвестен. Одним из важных этапов решения этой задачи с последующим выходом на более общую проблему целенаправленного конструирования новых лекарственных аналогов является изучение молекулярной структуры соответствующих объектов. В настоящем сообщении изложены полученные нами результаты рентгеноструктурных исследований пространственной организации ДЭДМ, ТЭ и ДМЭ на атомном уровне.

Модель молекулы ТЭ с обозначениями атомов, а также молекулярные структуры ДЭДМ, ТЭ и ДМЭ в кристалле изображены на рис. 1—4*. Соответствующие геометрические и конформационные параметры даны в табл. 1—9*.

* Нумерация атомов на рисунках и в таблицах для каждого соединения своя и отличается от общей формулы (0).

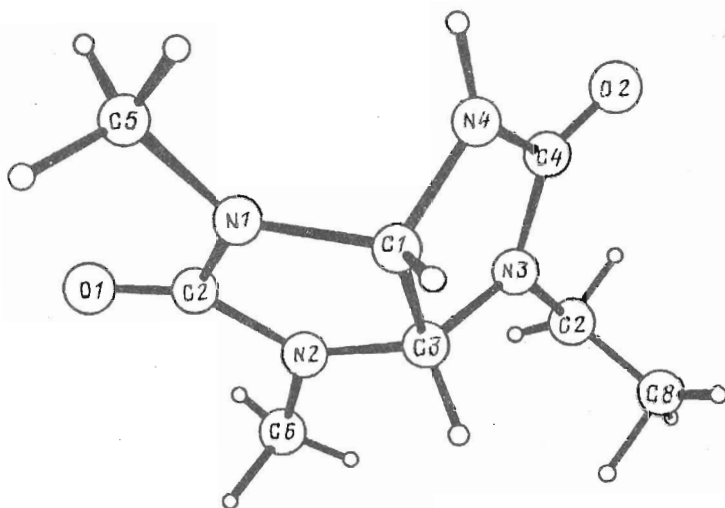


Рис. 4. Молекулярная структура ДМЭ в кристалле

Геометрические параметры (валентные связи и углы) бициклического остова исследуемых соединений достаточно близки как между собой, так и аналогичным параметрам производных с общей формулой (0)

(I) 1,5-диметилпроизводное, $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$ [2],

(II) $R^1 = R^2 = NO_2$, $R^3 = R^4 = C \begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$ [3],

(III) $R^1 = R^3 = H$, $R^2 = R^4 = C_2H_5$ [4],

Таблица 5

Длины валентных связей * ДМЭ
В скобках даны стандартные отклонения

Связь	Длина, Å			
	Молекула С	Молекула D	Молекула E	Молекула F
O1—C2	1,175(9)	1,263(8)	1,179(9)	1,278(8)
O2—C4	1,188(7)	1,236(7)	1,245(8)	1,283(9)
N1—C1	1,469(10)	1,379(10)	1,471(10)	1,425(10)
N1—C2	1,384(8)	1,355(8)	1,372(8)	1,330(8)
N1—C5	1,397(11)	1,507(12)	1,373(12)	1,466(12)
N2—C2	1,404(10)	1,308(11)	1,415(11)	1,312(11)
N2—C3	1,410(8)	1,420(9)	1,453(8)	1,479(8)
N2—C6	1,446(9)	1,498(9)	1,404(10)	1,452(10)
N3—C3	1,450(8)	1,463(8)	1,446(8)	1,438(8)
N3—C4	1,342(8)	1,346(9)	1,379(10)	1,384(9)
N3—C7	1,470(10)	1,440(11)	1,474(11)	1,445(10)
N4—C1	1,439(8)	1,458(8)	1,446(8)	1,454(10)
N4—C4	1,398(9)	1,358(10)	1,330(10)	1,297(12)
C1—C3	1,574(10)	1,585(11)	1,509(10)	1,509(10)
C7—C8	1,374(21)	1,591(13)	1,416(14)	1,544(19)

* Геометрические параметры для четырех независимых молекул (С, D, E, F) в ячейке.

Валентные углы * ДМЭ
В скобках даны стандартные отклонения

Угол	Величина, град			
	Молекула С	Молекула D	Молекула E	Молекула F
C1—N1—C2	112,0(6)	115,6(7)	110,7(6)	112,5(6)
C1—N1—C5	125,4(5)	123,0(6)	121,9(5)	119,2(5)
C2—N1—C5	122,6(6)	121,3(6)	126,7(7)	128,2(7)
C2—N2—C3	114,0(5)	114,1(6)	111,6(5)	111,3(5)
C2—N2—C6	118,8(6)	120,0(6)	124,8(6)	126,0(6)
C3—N2—C6	125,4(7)	125,4(7)	122,5(7)	122,0(7)
C3—N3—C4	115,0(6)	111,9(6)	111,7(6)	108,8(5)
C3—N3—C7	123,9(5)	123,0(6)	125,3(6)	124,4(5)
C4—N3—C7	120,6(5)	125,0(5)	120,7(6)	125,6(6)
C1—N4—C4	111,5(5)	114,0(6)	111,0(6)	112,6(8)
N1—C1—N4	111,4(6)	112,1(6)	113,0(6)	115,5(7)
N1—C1—C3	103,2(5)	100,9(5)	105,5(5)	103,8(5)
N4—C1—C3	104,2(5)	100,7(5)	105,5(5)	102,4(6)
O1—C2—N1	125,3(7)	124,6(7)	127,3(8)	125,4(8)
O1—C2—N2	127,6(6)	128,0(6)	124,7(6)	124,4(6)
N1—C2—N2	107,1(6)	107,3(6)	107,9(6)	110,0(6)
N2—C3—N3	116,0(5)	116,5(5)	112,2(5)	113,6(4)
N2—C3—C1	103,6(6)	102,1(6)	103,9(6)	102,2(6)
N3—C3—C1	101,1(5)	103,7(5)	102,4(5)	105,4(5)
O2—C4—N3	127,4(6)	126,3(7)	124,1(7)	122,2(7)
O2—C4—N4	124,9(6)	124,3(7)	126,7(7)	127,2(7)
N3—C4—N4	107,7(5)	109,4(5)	109,2(6)	110,6(6)
N3—C7—C8	119,3(9)	105,1(6)	118,7(6)	110,1(8)

* См. примечание к табл. 5.

Таблица 7

Конформационные углы * ДЭДМ

Двугранный угол	Величина, град	Двугранный угол	Величина, град
C2—N1—C1—N4	-119,2	C8—N3—C3—N2	81,0
C2—N1—C1—C3	-7,0	C8—N3—C3—C1	-166,9
C5—N1—C1—N4	74,2	C3—N3—C4—O2	-175,6
C5—N1—C1—C3	-173,6	C3—N3—C4—N4	5,1
C1—N1—C2—O1	-174,0	C8—N3—C4—O2	-14,3
C1—N1—C2—N2	5,9	C8—N3—C4—N4	166,4
C5—N1—C2—O1	-6,9	C3—N3—C8—C9	74,0
C5—N1—C2—N2	173,1	C4—N3—C8—C9	-85,2
C1—N1—C5—C6	76,3	C4—N4—C1—N1	109,5
C2—N1—C5—C6	-89,2	C4—N4—C1—C3	-1,6
C3—N2—C2—O1	177,9	C10—N4—C1—N1	-85,4
C3—N2—C2—N1	-2,0	C10—N4—C1—C3	163,4
C7—N2—C2—O1	8,3	C1—N4—C4—O2	178,7
C7—N2—C2—N1	-171,1	C1—N4—C4—N3	-2,0
C2—N2—C3—N3	109,1	C10—N4—C4—O2	13,3
C2—N2—C3—C1	-2,2	C10—N4—C4—N3	-167,4
C7—N2—C3—N3	-81,1	N1—C1—C3—N2	5,2
C7—N2—C3—C1	167,5	N1—C1—C3—N3	-114,3
C4—N3—C3—N2	-117,8	N4—C1—C3—N2	123,8
C4—N3—C3—C1	-5,8	N4—C1—C3—N3	4,3

* Конформационные углы для зеркальной энантиомерной формы молекулы имеют противоположные знаки.

Конформационные углы * ТЭ

Молекула А		Молекула В	
Двугранный угол	Величина, град	Двугранный угол	Величина, град
C2—N1—C1—O1	177,3	C3—N1—C1—O1	-173,9
C2—N1—C1—N2	-3,9	C3—N1—C1—N1'	7,3
C4—N1—C1—O1	4,1	C4—N1—C1—O1	-15,5
C4—N1—C1—N2	-177,0	C4—N1—C1—N1'	165,7
C1—N1—C2—C3	2,9	C1—N1—C3—N2	-116,5
C1—N1—C2—N1'	112,5	C1—N1—C3—C3'	-4,3
C4—N1—C2—C3	175,7	C4—N1—C3—N2	85,6
C4—N1—C2—N1'	-74,7	C4—N1—C3—C3'	-162,2
C1—N1—C4—C5	97,7	C1—N1—C4—C5	-94,2
C2—N1—C4—C5	-74,6	C3—N1—C4—C5	61,4
C3—N2—C1—O1	-178,0	C3—N2—C2—O2	171,4
C3—N2—C1—N1	3,2	C3—N2—C2—N2	-9,3
C6—N2—C1—O1	-6,7	C6—N2—C2—O2	15,1
C6—N2—C1—N1	174,5	C6—N2—C2—N2'	-165,7
C1—N2—C3—C2	-1,4	C2—N2—C3—N1	117,6
C1—N2—C3—N2'	-112,8	C2—N2—C3—C3'	5,4
C6—N2—C3—C2	-172,3	C6—N2—C3—N1	-86,9
C6—N2—C3—N2'	76,3	C6—N2—C3—C3'	161,0
C1—N2—C6—C7	-105,0	C2—N2—C6—C7	86,2
C3—N2—C6—C7	65,2	C3—N2—C6—C7	-66,9
N1—C2—C3—N2	-0,9	N1—C3—C3—N1'	-0,0
N1—C2—C3—N2'	118,6	N1—C3—C3—N2'	-119,1

* См. примечание к табл. 3; величины соответствующих углов для вторых половин молекул имеют противоположные знаки.

а также параметрам Со- и Cd-комплексов мебикара [5, 6] и Li-комплекса ДЭДМ [7]. Исключением являются концевые связи этильных групп C4A—C5A (C4A'—C5A') в молекуле А ТЭ (см. рис. 1 и табл. 3) и C7—C8 в молекуле С ДМЭ (см. рис. 4 и табл. 5). Заниженные величины этих связей (1,396 и 1,374 Å), очевидно, вызваны тепловыми колебаниями концевых атомов C5 (C5') и C(8), главным образом за счет крутильных колебаний вокруг связей N1A—C4A (N1A'—C4A') и N3—C7 ТЭ и ДМЭ. По отношению к другим атомам эти атомы выделяются повышенными значениями температурных факторов $V_{i,r}$.

Пятичленные гетероциклические части объектов исследования имеют почти плоское строение. Максимальное отклонение атомов цикла, включая кислород, от средней плоскости цикла не превышает 0,05 Å. Это проявляется в малых величинах соответствующих двугранных углов (см. табл. 7—9), не превышающих 9,5°.

В целом каждая молекула существенно неплоская. Во всех случаях конформация бициклического остова имеет складчатую структуру, напоминающую форму крыльев чайки (рис. 5) со средней величиной угла раскрытия θ (см. рис. 1) между плоскостями гетероциклов $\sim 119^\circ$. Значения соответствующих углов у аналога (III), а также у металлокомплексов ДЭДМ и мебикара близки найденным и располагаются в интервале $119,3\text{--}121,7^\circ$ [4—7], эти же углы у аналогов (I) и (II) несколько меньше и равны 115° [2, 3]. Величины температурных факторов отдельных атомов, удаленных от центральной C—C-перемычки, указывают на определенную лабильность данного угла. Концевые метильные группы этильных радикалов располагаются под крыльями складчатого каркаса молекулы (рис. 2—4) в *gauche*-положении по отношению к C—N-связям, отходящим от C—C-перемычки бициклической системы.

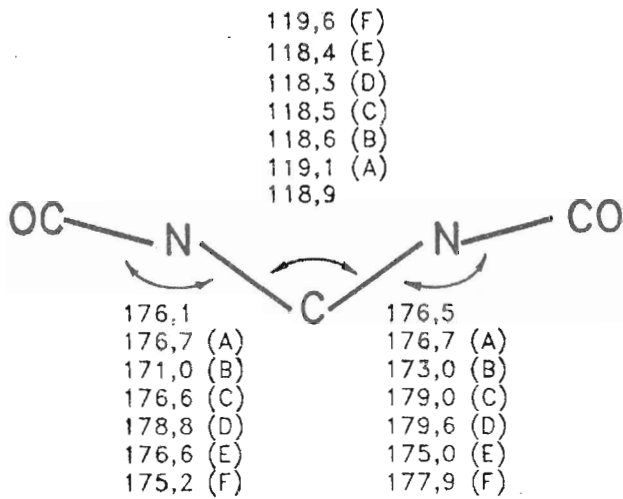


Рис. 5. Схема проекции бициклического каркаса ДЭДМ, ТЭ и ДМЭ вдоль общей С—С-связи с величинами двугранных углов (град) между средними плоскостями, проведенными через 4 атома (С, С, N, N, исключая С карбонильный) обоих гетероциклов и плоскостями через 4 (С, С, N, N) и 3 (N, N, С_{карб}) атома в каждом гетероцикле. Цифры без идентификатора относятся к молекуле ДЭДМ, с идентификаторами (А), (В) и (С), (D); (E), (F) — к независимым молекулам А, В ТЭ и С, D, E, F ДМЭ соответственно

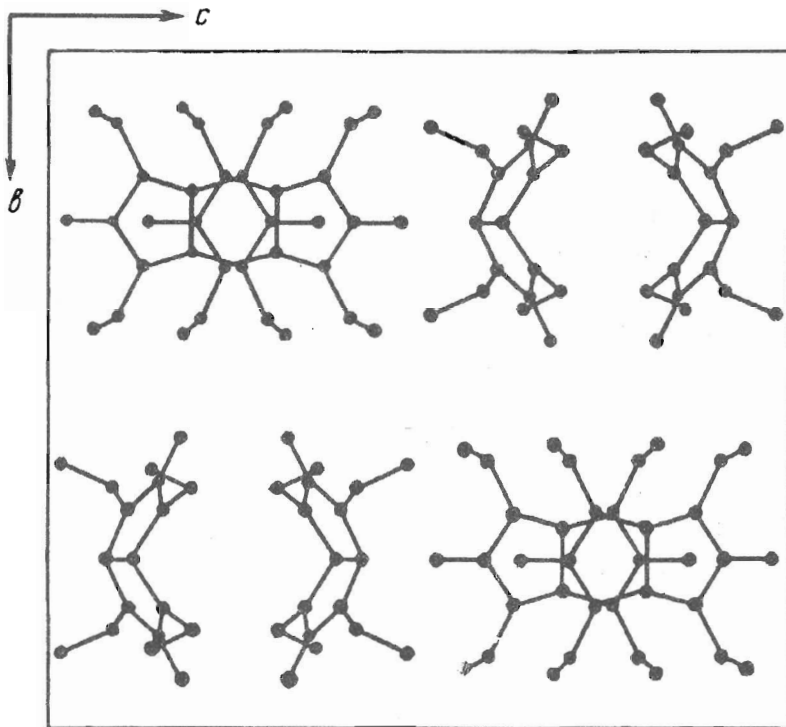


Рис. 6. Упаковка молекул ТЭ в кристалле в проекции на плоскость *bc*; в ячейке зеркальная плоскость симметрии *m* проходит вдоль связи С2—С3 молекулы А и вдоль направления С1...С2 молекулы В (см. рис. 1)

Конформационные углы * ДМЭ

Двугранный угол	Величина, град			
	Молекула С	Молекула D	Молекула E	Молекула F
C2—N1—C1—N4	112,2	108,6	-107,1	-103,1
C2—N1—C1—C3	-0,2	4,0	8,9	5,5
C5—N1—C1—N4	-69,7	-71,2	58,6	69,8
C5—N1—C1—C3	177,9	-175,8	174,7	178,4
C1—N1—C2—O1	-179,0	-179,2	176,5	179,8
C1—N1—C2—N2	-2,7	-3,8	-8,1	-4,8
C5—N1—C2—O1	2,8	0,6	11,7	7,7
C5—N1—C2—N2	179,1	176,0	-172,8	-176,9
C3—N2—C2—O1	-179,1	176,7	179,6	177,3
C3—N2—C2—N1	4,9	1,4	4,0	1,7
C6—N2—C2—O1	-17,3	-11,3	14,4	4,3
C6—N2—C2—N1	166,6	173,5	-161,2	-171,3
C2—N2—C3—N3	-113,1	-110,2	110,0	113,8
C2—N2—C3—C1	-4,7	0,9	1,5	1,5
C6—N2—C3—N3	86,2	78,0	-84,7	-72,9
C6—N2—C3—C1	-165,4	-170,8	166,8	174,8
C4—N3—C3—N2	107,5	105,1	-112,9	-112,1
C4—N3—C3—C1	-2,4	-5,6	-3,2	-1,2
C7—N3—C3—N2	-81,1	-76,0	88,4	78,8
C7—N3—C3—C1	169,0	173,3	-161,9	-170,3
C3—N3—C4—O2	179,3	-176,2	-175,3	-177,1
C3—N3—C4—N4	-3,2	-0,1	3,2	4,1
C7—N3—C4—O2	7,1	5,0	-14,7	-8,9
C7—N3—C4—N4	-175,3	-179,0	163,8	172,3
C3—N3—C7—C8	-58,3	-85,2	51,4	86,2
C4—N3—C7—C8	112,8	93,6	-106,3	-80,5
C4—N4—C1—N1	-119,9	-112,7	115,5	113,4
C4—N4—C1—C3	-9,5	-9,3	-0,4	4,1
C'—N4—C4—O2	-174,3	-177,3	176,8	175,8
C1—N4—C4—N3	8,2	6,6	-1,6	-5,4
N1—C1—C3—N2	2,8	-2,8	-6,0	-3,9
N1—C1—C3—N3	121,2	118,1	-121,0	-122,2
N4—C1—C3—N2	-111,3	-112,3	117,1	116,7
N4—C1—C3—N3	7,1	8,5	2,1	-1,5

* См. примечание к табл. 5.

Анализ структурных параметров исследованных соединений и родственных аналогов в свободной и комплексной формах [2—5] позволяет сделать вывод о конформационном подобии молекулярных каркасов свободного мепикара с ДЭДМ, ТЭ и ДМЭ. Значительное сходство пространственных структур мепикара и других N-алкильных производных бициклических бисмочевин указывает на важную функциональную роль взаимного расположения различающихся по размерам гидрофобных заместителей по отношению к активному центру рецептора.

Экспериментальная часть

Монокристаллы ДЭДМ, ТЭ и ДМЭ были получены при комнатной температуре из этилацетата, диоксана и этилацетата соответственно.

Определение параметров ячейки и сбор экспериментальных данных проводили на четырехкружном дифрактометре РЗ (Nicolet, США) при комнатной температуре. Для монохроматизации рентгеновского пучка использовали ниобиевый (излучение MoK_α , $\lambda = 0,7107 \text{ \AA}$) и никелевый (CuK_α , $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$) фильтры. Интен-

Кристаллографические и экспериментальные данные

Характеристика	ДЭДМ	ТЭ	ДМЭ
Формула	$C_{10}H_{18}N_4O_2$	$C_{12}H_{22}N_4O_2$	$C_8H_{14}N_4O_2$
Пространственная группа	$P2_1/a$	$Pnma$	P_1
Параметры ячейки			
a , Å	11,986(4)	9,395(2)	8,546(2)
b »	10,054(3)	16,789(3)	9,717(2)
c »	11,034(2)	18,108(4)	13,002(2)
α , град	90	90	101,58(1)
β »	90	90	100,27(2)
γ »	107,07	90	71,42(2)
$V_{яч}$, Å ³	1271(9)	2856(1)	995(2)
Z	4	8	4
$\rho_{теор}$, г/см ³	1,19	1,19	1,33
$\mu(MoK_\alpha)$, см ⁻¹	0,79	0,78	—
$\mu(CuK_\alpha)$ »	—	—	7,77
F_{000}	487,87	1103,78	423,88
$2\theta_{max}$, град	46	45	110
Скорость сканирования пика, град/мин	3—12	3—12	2—24
Число независимых рефлексов с $I \geq 3\sigma$	752	879	2606
R	0,043	0,045	0,048
R_w	0,043	0,053	0,048

сивности отражений измеряли в режиме $2\theta/\theta$. Через каждые 100 измерений перемерялись три контрольных рефлекса. Проведена коррекция интенсивностей отражений на Lp-фактор. Поправки на поглощение не вводились. Соответствующие кристаллографические и экспериментальные данные для исследуемых соединений приведены в табл. 10.

Кристаллизация рацемической смеси двух зеркальных изомеров ДЭДМ привела к кристаллической форме, содержащей оба энантиомера и характеризующейся центросимметричной пространственной группой $P2_1/a$. В то же время исследованная кристаллическая форма рацемата ДМЭ (пространственная группа $P1$ при четырех независимых молекулах на ячейку) не содержит элементов симметрии и представлена только одним из возможных энантиомеров.

Молекулы ТЭ занимают в кристалле попарно (А и В) частное положение на зеркальной плоскости симметрии m (рис. б), причем плоскость m по отношению к первой молекуле проходит вдоль общей С—С-связи двух смежных гетероциклов, а по отношению ко второй — вдоль линии, соединяющей карбонильные атомы С (см. рис. 1).

Расшифровку структур проводили прямыми методами на ЭВМ NOVA-3 (США) с использованием комплекса программ SHELXTL. В каждом случае получено по 32 решения; неводородные атомы структур проявились в E-синтезах, построенных по наборам фазовых углов лучших решений. Положения атомов Н были найдены из разностных синтезов Фурье.

Уточнение координат неводородных и водородных атомов проводилось по галломатричной схеме соответственно в анизотропном и изотропном приближениях их тепловых колебаний.

Минимизируемая функция имела вид

$$P = \sqrt{\sum \omega_F (|F_O| - |F_C|)^2 / (N_0 - N_V)},$$

N_0 — число рефлексов, N_V — число переменных, вес $\omega_F = 1/(\sigma_F^2 + 0,0044F_0^2)$. Окончательные величины стандартных факторов расходимости $R = \Sigma \|F_0\| - \|F_c\| / \Sigma \|F_0\|$ для структур ДЭДМ, ТЭ и ДМЭ равны соответственно 0,043, 0,045 и 0,048.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Машковский М. Д. // Лекарственные средства. М.: Медицина, 1988. № 1. С. 79—80.
2. Himes V. L., Hubbard C. R., Mighell A. D., Fatiadi A. J. // Acta cryst. 1978. V. B34. № 10. P. 3102—3104.
3. Voileau P. J., Wimmer E., Pierrot M., Baldy A., Gallo R. // Acta cryst. 1985. V. C41. № 11. P. 1680—1683.
4. Цинцадзе М. Г., Цивадзе А. Ю., Дворкин А. А., Маркова Т. Б. // Сообщ. АН ГССР. 1986. Т. 121. № 3. С. 553—556.
5. Порай-Кошиц М. А., Цивадзе А. Ю., Киреева И. С. // Координац. химия. 1985. Т. 11. № 9. С. 1246.
6. Миначева Л. Х., Сахарова В. Г., Иванова И. С. // Координац. химия. 1987. Т. 13. № 11. С. 1545—1550.
7. Миначева Л. Х., Сахарова В. Г., Иванова И. С. // Журн. неорган. химии. 1988. Т. 33. № 2. С. 281—288.

Поступила в редакцию
5.X.1992

V. Z. Pletnev, I. Yu. Mikhailova, A. N. Sobolev,
N. M. Galitskii*, A. I. Verenich*, L. I. Khmel'nitsky**,
O. V. Lebedev**, A. N. Kravchenko**, L. I. Suxorova**

THREE-DIMENSIONAL STRUCTURE OF PSYCHOTROPICALLY ACTIVE N-POLYTETRAALKYL DERIVATIVES OF 2,4,6,8-TETRAAZABICYCLO[3.3.0]OCTANEDIONE-3,7 SERIES IN CRYSTAL REVEALED BY X-RAY ANALYSIS

M. M. Shemyakin and Yu. A. Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry,
Russian Academy of Sciences, Moscow;

* Institute of Bioorganic Chemistry, Byelorussian Academy of Sciences, Minsk;

** N. D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry,
Russian Academy of Sciences, Moscow

The crystal structure of three psychotropically active bicyclic compounds belonging to three- and tetra-N-alkyl-derivatives of 2,4,6,8-tetraazabicyclo[3.3.0]octanedione-3,7 series — DEDM (2,6-diethyl-4,8-dimethyl derivative; $C_{10}H_{18}N_4O_2$), TE (2,4,6,8-tetraethyl derivative; $C_{12}H_{22}N_4O_2$) and DME (2,4-dimethyl-6-ethyl derivative; $C_8H_{14}N_4O_2$) — have been solved by X-ray direct methods.

The atomic coordinates for C, N, O atoms and those for H atoms of the structures under study were refined in anisotropic and isotropic thermal motion approximations, respectively, to R-factors 0.043, 0.045 and 0.048. The molecular structures found are conformationally similar, they are nonplanar (of gullwing shape) with angles between the heterocycle planes $\sim 119^\circ$. Methyl groups of the ethyl radicals are under the wings of the folded molecular frames in *gauche* orientations towards C—N bonds connected with C—C bridges of the bicyclic systems.