

На правах рукописи



МЕЩЕРЯКОВА ЕКАТЕРИНА СЕРГЕЕВНА

**МОЛЕКУЛЯРНАЯ И КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА РЯДА
 α,ω -АЛКАН-ДИТИОЛОВ, 1,5,3-ДИТИАЗЕПАНОВ И 1,2-БЕНЗО-1,5,3-
ДИТИАЗЕПИНОВ**

02.00.04 – Физическая химия

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук**

Уфа – 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении Уфимском федеральном исследовательском центре Российской академии наук (в лаборатории структурной химии Института нефтехимии и катализа – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (ИНК УФИЦ РАН))

Научный руководитель: **Халилов Леонард Мухибович**
доктор химических наук, профессор

Официальные оппоненты: **Литвинов Игорь Анатольевич**
доктор химических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории дифракционных методов исследований Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук»

Вакулин Иван Валентинович
доктор химических наук, профессор кафедры органической и биоорганической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный университет»

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский Институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (г. Новосибирск)

Защита диссертации состоится «19» мая 2019 года в 16⁰⁰ час. на заседании диссертационного совета Д 002.198.02 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук по адресу: 450075, г. Уфа, проспект Октября, 141 (ИНК УФИЦ РАН, малый конференц-зал). Тел.: (347)2355560. E-mail: dissoveto@anrb.ru.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в научной библиотеке Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук и на сайте ufaras.ru.

Автореферат разослан «15» мая 2019 года.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор химических наук



Фризен А. К.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Успешное развитие химии гетероатомных соединений обусловлено перспективами разработок новых материалов для различных областей промышленности, сельского хозяйства и медицины. Многие достижения в этой области связаны с применением физико-химических методов при установлении молекулярного и кристаллического строения циклических и ациклических соединений, поскольку практически все полезные свойства этих соединений в большой степени зависят от пространственного строения молекул, в частности, от их конформации.

В плане изучения конформационной подвижности органических соединений большой интерес представляют этан-1,2-дитиолы в составе широкого класса производных 1,2-дизамещенных этанов, на основе которых были выявлены основные закономерности конформационного поведения ациклических соединений. Этан-1,2-дитиолы являются фрагментами конформационно заторможенных циклических соединений, находящих широкое применение в качестве лигандов в каталитических системах, элементов молекулярной электроники, а также служат объектами для моделирования биохимических процессов.

Несмотря на то, что на основе этан-1,2-дитиолов получено большое разнообразие соединений с отличающейся конформационной подвижностью, в мировой литературе практически отсутствуют исследования, посвященные изучению влияния конформации исходных молекул на кристаллическую структуру 1,2-дитиоловых производных. В этой связи, в настоящей работе предпринята попытка установления зависимости кристаллической структуры соединений, содержащих 1,2-дитиоловый фрагмент, от конформационных особенностей строения исходных молекул, что является **актуальной** задачей для органической и физической химии гетероатомных соединений.

Ранее в лаборатории гетероатомных соединений Института нефтехимии и катализа РАН были получены производные α,ω -бис-сульфанилалканов и аминокислотные производные 1,5,3-дитиазепанов. Использование в реакции фенил-1,2-дитиола приводит к получению бензо-1,5,3-дитиазепинов. Выбранные для исследования группы соединений характеризуются наличием общего структурного фрагмента $S-(CH_n)_m-S$.

Целью работы является установление закономерностей пространственного строения производных α,ω -бис-сульфанилалканов, 1,5,3-дитиазепанов и бензо-1,5,3-дитиазепинов, а также проявлений стереоэлектронных взаимодействий в изученных молекулах.

Достижение поставленной цели требует решения следующих **задач**:

1. Анализ молекулярной и кристаллической структур ряда новых α,ω -бис-сульфанилалканов, а также опубликованных и депонированных в Кембриджской базе структурных данных.
2. Установление молекулярной структуры ряда новых ахиральных и хиральных аминокислотных производных 1,5,3-дитиазепана и проведение сравнительного анализа их кристаллической упаковки.

3. Изучение влияния стереоэлектронных эффектов на молекулярную структуру галогензамещенных фенильных производных бензо-1,5,3-дитиазепинов.

Научная новизна. Впервые проведен систематический анализ молекулярного и кристаллического строения циклических и ациклических производных α,ω -алкан- и 1,2-бензодитиолов, отличающихся конформационным состоянием общего структурного фрагмента $S-(CH_n)_m-S$ в исходных молекулах.

Установлено, что производные α,ω -бис-сульфанилалканов в кристаллическом состоянии имеют преимущественно плоскую зигзагообразную конформацию независимо от числа метиленовых звеньев. Впервые выявлено, что α,ω -бис-сульфанилалканы с четным числом CH_2 -групп в метиленовой цепи в преобладающем числе случаев занимают частное положение в кристалле, т.е. центры молекул занимают центры симметрии в кристаллах, тогда как нечетное число метиленовых групп приводит к упаковке молекул в общем положении.

Установлена молекулярная и кристаллическая структура восьми новых аминокислотных производных 1,5,3-дитиазепанов и впервые показаны проявления стереоэлектронных эффектов на участке $N-C-S$ в 1,5,3-дитиазепановом цикле. Выявлена взаимосвязь между наличием асимметричного углеродного атома в заместителе и типом формируемого синтона в ряду аминокислотных производных 1,5,3-дитиазепана, которая заключается в образовании аминокислотными остатками без асимметричного углеродного атома циклических димеров и цепей за счет аминокислотных фрагментов с асимметричным углеродным атомом.

Впервые изучена молекулярная и кристаллическая структуры пяти новых галогенфенильных производных бензо-1,5,3-дитиазепинов и найдены проявления стереоэлектронных эффектов на двух геминальных $N-C-S$ фрагментах, которые выражены в симбатном увеличении длины $C-S$ и укорочении $C-N$ связей.

Теоретическая и практическая ценность работы. Установленные закономерности пространственного строения соединений ряда α,ω -бис-сульфанилалканов, 1,5,3-дитиазепанов и бензо-1,5,3-дитиазепинов, а также обнаруженные и изученные в этом ряду соединений стереоэлектронные эффекты будут способствовать выявлению взаимосвязи «структура – активность» при разработке препаратов для сельского хозяйства, а также лигандов для создания эффективных катализаторов.

Объекты исследования. В работе изучены три группы соединений: 1. α,ω -бис-сульфанилалканы: 1,2-бис-(((3,5-диметилизоксазол-4-ил)метил)тио)-метил)тио)этан¹ **1**, 1,2-бис-(((3,5-диметил-1*H*-пиразол-4-ил)метил)тио)-этан¹ **2**, 2-3,3'-((этан-1,2-диилбис(сульфандиил))бис(метилен))бис-(4-гидроксипент-3-

¹ Ахметова, В. Р. Многокомпонентный синтез и биологическая активность (сульфанилалкил)замещенных азаетероциклов / В. Р. Ахметова Н. С., Ахмадиев, Е. С. Мещерякова, Л. М. Халилов, А. Г. Ибрагимов // ХГС. – 2014. – Р. 806–815.

ен-он)² **3**, 3,3'-((метиленбис(сульфандиил))бис(метилен)) бис(4-гидроксипент-3-ен-2-он)² **4**, 3,3'-((бутан-1,4-диилбис(сульфандиил))бис(метилен))бис(4-гидроксипент-3-ен-2-он)² **5**, 3,3'-((пропан-1,3-диилбис(сульфандиил))бис(метилен))бис(4-гидроксипент-3-ен-2-он)² **6**, 3,3'-((гексан-1,6-диилбис(сульфандиил))бис(метилен))бис(4-гидроксипент-3-ен-2-он)² **7**, 3,3'-((пентан-1,5-диилбис(сульфандиил))бис(метилен))бис(4-гидроксипент-3-ен-2-он)² **8**;

2. 1,5,3-дитиазепаны: 1,5,3-дитиазепан-3-ол³ **9**, 2-(1,5,3-дитиазепан-3-ил)-уксусная кислота⁴ **10**, 3-(1,5,3-дитиазепан-3-ил)пропановая кислота⁴ **11**, 4-(1,5,3-дитиазепан-3-ил)бутановая кислота **12**, 2-(1,5,3-дитиазепан-3-ил)пропановая кислота⁴ **13**, 2-(1,5,3-дитиазепан-3-ил)-4-метилпентановая кислота⁴ **14**, 2-(1,5,3-дитиазепан-3-ил)-3-гидроксипропановая кислота⁴ **15**, 2-(1,5,3-дитиазепан-3-ил)-3-фенилпропановая кислота⁴ **16**;

3. бензо-1,5,3-дитиазепины⁵: 3-(2-фторфенил)-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*f*]-[1,5,3]-дитиазепин **17**, 3-(3-фторфенил)-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*f*][1,5,3]дитиазепин **18**, 3-(4-фторфенил)-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*f*][1,5,3]-дитиазепин **19**, 3-(3-хлорфенил)-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*f*][1,5,3]-дитиазепин **20**, 3-(4-хлорфенил)-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*f*][1,5,3] дитиазепин **21**, 3-(3-бромфенил)-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*f*][1,5,3] дитиазепин **22** (схема 1).

Методология и методы исследования. Молекулярная и кристаллическая структура исследованных соединений установлена методом рентгеноструктурного анализа монокристаллов. Сбор дифракционных данных осуществлен на дифрактометре Xcalibur Gemini Eos (графитовый монохроматор, MoK_α-излучение, длина волны $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$, ω -сканирование, максимальный угол съемки $2\theta_{\max} = 62^\circ$). Сбор и обработка результатов выполнены с помощью программы CrysAlis^{Pro} Oxford Diffraction Ltd⁶. Структуры расшифрованы прямым методом и уточнены полноматричным методом наименьших квадратов в анизотропном приближении для неводородных атомов. Атомы водорода локализованы в разностном синтезе

² Akhmetova, V. R. Catalytic multicomponent thiomethylation of aliphatic 1,3-diketones as efficient one-pot synthesis of novel bis(1,3-diketone-2-ylmethylsulphanyl)alkanes / V. R. Akhmetova, N. S. Akhmadiev, Z. A. Starikova, A. R. Tulyabaev, E. S. Mescheryakova, A. G. Ibragimov // *Tetrahedron*. – 2015. – V. 71. – P. 7722–7728; Akhmetova, V. R. Silica-alumina catalyzed of 2,4-pentanedione with formaldehyde and α,ω -dithiols / V. R. Akhmetova, N. S. Akhmadiev, V. A. Veklov, B. I. Kutepov // *Russ. J. Org. Chem.* – 2014. – V. 50. – P. 293–295.

³ Khabibullina, G. R. Multicomponent reactions of amino alcohols with CH₂O and dithiols in the synthesis of 1,3,5-dithiazepanes and macroheterocycles / G. R. Khabibullina, V. R. Akhmetova, M. F. Abdullin, T. V. Tyumkina, L. M. Khalilov, A. G. Ibragimov, U. M. Dzhemilev // *Tetrahedron*. – 2014. – V. 70. – P. 3502–3509.

⁴ Khabibullina, G. R. A green synthesis in water of novel (1,5,3-dithiazepan-3-yl)alkanoic acids by the multicomponent reaction of amino acids, CH₂O, and 1,2-ethanedithiol / G. R. Khabibullina, E. S. Fedotova, V. R. Akhmetova, E. S. Mesheryakova, L. M. Khalilov, A. G. Ibragimov // *Mol. Divers.* – 2016. – V. 20. – P. 557–565.

⁵ Махмудиярова, Н. Н. Эффективный синтез циклофанов, включающих атомы N, S, циклоаминометилированием бензолдитиолов с участием катализаторов на основе Sm / Н. Н. Махмудиярова, Г. М. Киямутдинова, Е. С. Мещерякова, А. Г. Ибрагимов, У. М. Джемилев // *ЖОрХ*. – 2016. – Т. 52. – С. 1430–1437.

⁶ Technologies A., CrysAlis PRO. 2012: Yarnton, Oxfordshire, England.

Фурье и уточнены изотропно. Расчеты выполнены по программе SHELX⁷. Соединения **3–8** изучены методом одно- и двумерной спектроскопии ядерного магнитного резонанса в жидкости на спектрометре Bruker Avance III HD 500. Расчёт энергии межмолекулярных взаимодействий осуществлён с помощью программ PIXEL⁸ и AIMAll⁹.

Положения, выносимые на защиту.

- а) Молекулярная и кристаллическая структура ряда α,ω -бис-сульфанилалканов.
- б) Молекулярная и кристаллическая структура аминокислотных производных 1,5,3-дитиазепанов, а также влияние стереоэлектронных эффектов на конформацию 1,5,3-дитиазепанового цикла и геометрические параметры фрагментов N–C–S.
- в) Молекулярная и кристаллическая структура галогенфенильных производных бензо-1,5,3-дитиазепинов. Влияние стереоэлектронных эффектов на конформацию фрагментов N–C–S.

Апробация работы. Материалы работы представлены на IX международной научной конференции «Кинетика и механизм кристаллизации. Кристаллизация и материалы нового поколения» (Иваново, 2016) и VIII Национальной кристаллохимической конференции (Суздаль, 2016).

Личный вклад автора заключается в изучении и обобщении литературы по теме диссертации, участии в выборе темы, постановке задач и плана исследований, анализе полученных данных и формулировании выводов, подготовке публикаций по теме диссертационной работы. Автором выполнено рентгеноструктурное исследование монокристаллов, спектроскопическое исследование растворов соединений методом ядерного магнитного резонанса (ЯМР), обработка и интерпретация полученных данных (в том числе с помощью квантово-химических расчетов) для производных α,ω -бис-сульфанилалканов и аминокислотных производных 1,5,3-дитиазепанов, а также галогенфенильных производных бензо-1,5,3-дитиазепинов.

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается современными методами структурных исследований: монокристалльной рентгеновской дифрактометрией, одномерной и двумерной спектроскопией ЯМР, которые соответствуют поставленным в работе целям и задачам. Научные положения и выводы, сформулированные в диссертации, подкреплены убедительными фактическими данными, наглядно представленными в приведенных таблицах и рисунках. Интерпретация полученных результатов проведена с использованием современных методов обработки информации, в том числе квантово-химических расчетов (B3LYP/6-

⁷ Sheldrick, G. M. A Short History of SHELX / G. M. Sheldrick // Acta Cryst. – 2008. – A64. – P. 112–122.

⁸ Gavezzotti, A. Efficient computer modeling of organic materials. The atom-atom, Coulomb-London-Pauli (AA-CLP) model for intermolecular electrostatic-polarization, dispersion and repulsion energies / A. Gavezzotti // New J. Chem. – 2011. – V. 35. – P. 1360–1368.

⁹ AIMAll (Version 17.11.14), T. A. K., TK Gristmill Software, Overland Park KS, USA, 2017 (aim.tkgristmill.com)

31G(d,2p)) и программ обработки рентгеноструктурных данных PIXEL⁸ и AIMAll⁹. Результаты исследований депонированы в КБСД¹⁰.

Публикации. По материалам работы опубликовано 8 научных трудов, из них 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК и включенных в Scopus и Web of Science, и тезисы двух докладов в сборниках материалов конференций.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 117 страницах, включает 36 рисунков, 16 таблиц и состоит из введения, литературного обзора, экспериментальной части, обсуждения результатов, заключения, выводов, списка использованных источников (149 библиографических ссылок) и приложения.

Благодарности. Автор выражает глубокую благодарность сотрудникам лаборатории гетероатомных соединений ИНК РАН (зав. лаб., проф. Ибрагимову А.Г., д.х.н. Ахметовой В.Р., к.х.н. Ахмадиеву Н.С., к.х.н. Хабибуллиной Г.Р. и к.х.н. Махмудияровой Н.Н.) за предоставленные для исследования образцы, а также сотрудникам ИФМК УФИЦ РАН, д.ф.-м.н., проф. Скалдину О.А. и к.ф.-м.н. Тимирову Ю.И. за проведение оптических исследований и участие в обсуждении результатов. Автор выражает искреннюю благодарность коллективу лаборатории структурной химии ИНК РАН за всестороннюю поддержку на всех этапах исследования и подготовку диссертации.

Также автор выражает глубокую благодарность д.х.н., проф. РАН Лысенко К.А. (ИНЭОС РАН им. А.Н. Несмеянова РАН) и д.х.н., в.н.с. Губайдуллину А.Т. (ИОФХ им. Арбузова КазНЦ РАН) за плодотворную дискуссию и ценные советы по материалам диссертационной работы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Литературный обзор посвящен анализу конформационного строения и геометрических параметров производных этан-1,2-дитиолов и 1,2-бензодитиолов, информация о которых имеется в Кембриджской базе структурных данных.

α,ω -Бис-сульфанилалканы, являясь конформационно подвижными системами, по аналогии с алканами¹¹ могут принимать ряд устойчивых конформаций, среди которых для 1,2-этандитиолов можно выделить *трансоидную* (Т) и *скошенную* (С); *трансоидно-скошенную* (ТС), *скошенно-скошенную* (СС) и *трансоидно-трансоидную* (ТТ) для 1,3-пропандитиолов; для 1,4-бутандитиолов – *трансоидно-трансоидно-трансоидную* (ТТТ), *трансоидно-трансоидно-скошенную* (ТТС), *трансоидно-скошенно-трансоидную* (ТСТ) и *скошенно-трансоидно-скошенную* (СТС) и т.д. Трансоидные конформации (Т, ТТ, ТТТ и т.д.) также называют *плоскими зигзагообразными*.

¹⁰ The Cambridge Structural Database (CSD) [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://www.ccdc.cam.ac.uk>.

¹¹ Потапов В.М. Стереохимия: Учеб. пособие для вузов – 2-ое изд., перераб. и доп. – М: Химия. – 1988г. – с.464.

Для конформационно заторможенных семичленных карбоциклических систем вероятны конформации цикла *твист*, *ванна* и *кресло*.

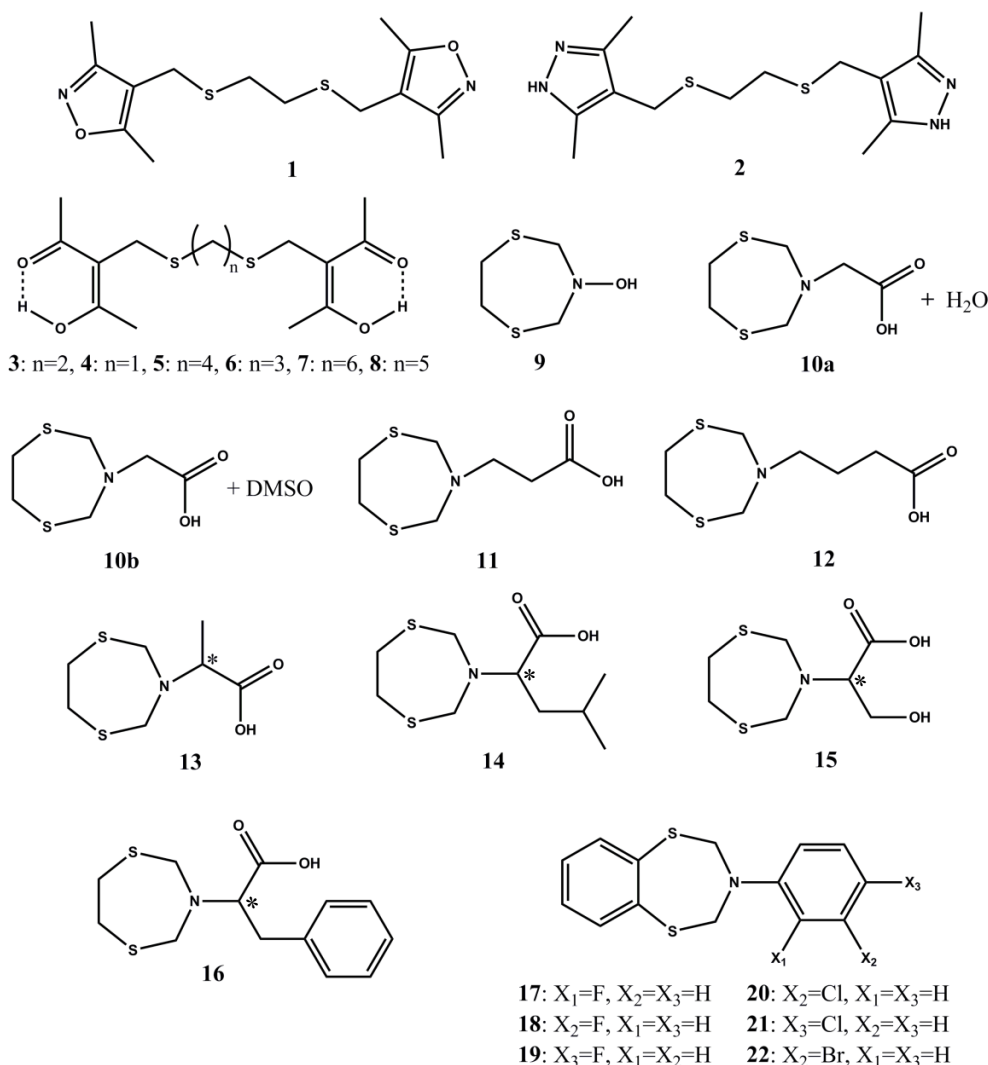


Схема 1 – Соединения, исследованные в диссертационной работе методом РСА

Однако, для 1,4-дителипинов, согласно квантово-химическим расчетам¹², типичны две формы *твист*-конформаций (*твист-кресло* и *твист-ванна*). Конформационно жесткие производные бензен-1,2-дителиола (1,4-бензодителипины) принимают конформации *кресло*, *ванна* и *твист*. В литературном обзоре нами показано широкое применение производных α,ω -*бис*-сульфанилалканов в различных областях медицины, молекулярной электронике и оптике. К примеру, они используются в качестве зондов для детектирования ионов металлов в живых тканях.

В мировой литературе не найдено исследований, посвященных изучению взаимосвязи между конформационным состоянием молекул 1,2-этан(бензо) или α,ω -*бис*-сульфанилалканов и их кристаллическим строением. Таким образом,

¹² Haghdadi, M. DFT Studies of the Molecular Structures and Conformational Processes of 1,2-, 1,3- and 1,4-Dithiepane / M. Haghdadi, M. Hamzehluiyan // Chin. J. Chem. – 2008. – V. 26. – P. 471–479.

возникает необходимость обобщения имеющегося материала, пополнения его новыми, собственными результатами исследований, а также их анализа с целью прогнозирования физико-химических свойств на основе данных о строении вещества. В этой связи, основной задачей настоящей работы является установление взаимосвязи молекулярного и кристаллического строения содержащих атомы серы молекул в зависимости от конформационного состояния исходных алкан- и бензодитиолов.

1. Молекулярная и кристаллическая структура новых α,ω -бис-сульфанилалканов

Для изучения влияния конформационного состояния исходного алкандитиолового фрагмента на молекулярную и кристаллическую структуру был выбран ряд α,ω -алкандитиолов (рисунок 1). Предполагается, что данные соединения могут иметь *антиперипланарную (трансоидную)*, *антиклинальную*, *синперипланарную* и *синклинальную (скошенную)* конформацию.

В ходе исследования было обнаружено, что при одинаковых условиях выращивания из растворов соединений **4**, **6** и **8** не образуется крупных монокристаллов, пригодных для РСА, а зародыши кристаллов обнаруживаются лишь с помощью поляризационной микроскопии (размеры кристаллитов менее 0.02 мм).

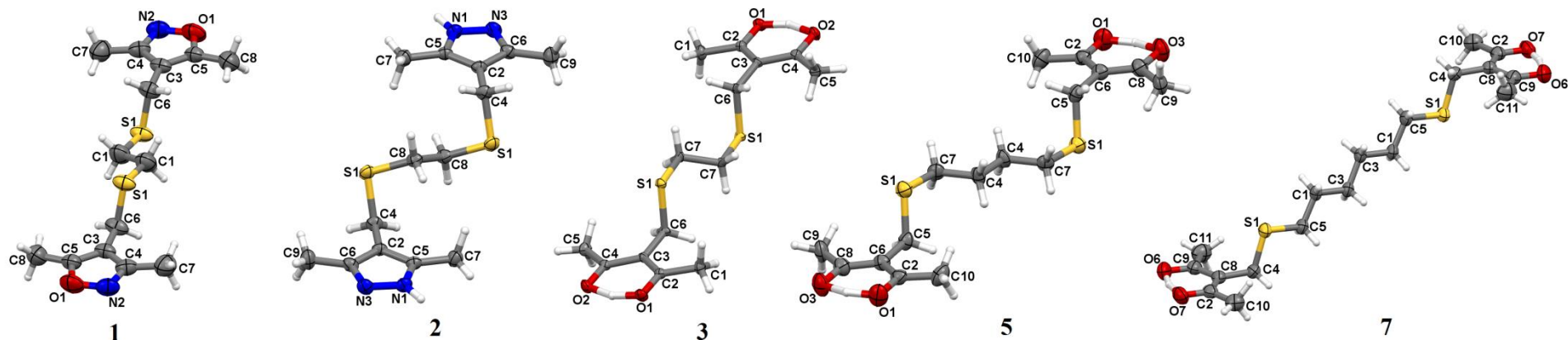
Кристаллографические данные соединений **3**, **5** и **7** были получены при разных температурах. Следует отметить, что ни фазовых, ни конформационных переходов в кристаллах **3**, **5** и **7** не наблюдается. В этой связи, в работе приведены кристаллографические данные соединений **3**¹³, **5** и **7**, полученные при температуре 100 К с наилучшими параметрами уточнения. Таким образом, для рентгенодифракционных исследований (РСИ) были использованы только кристаллы соединений **1–3**, **5** и **7**. Согласно РСИ, соединения **1–3**, **5** и **7** кристаллизуются в моноклинной сингонии. В кристаллах молекулы находятся в частном положении, т.е. их центр инверсии совпадает с инверсионным центром кристалла. Конформация α,ω -алкандитиолового фрагмента относится к *плоской зигзагообразной*. Из литературы известно¹⁴, что отсутствуют общие правила *гош*-эффекта в конформационной изомерии 1,2-дизамещенных этанов, что, соответственно, приводит к дестабилизации либо *гош*-, либо *анти*-конформера в каждом индивидуальном случае. Анализ конформационного строения 33 производных 1,2-этандитиолов в кристаллическом состоянии (данные взяты из Кембриджской базы структурных данных (КБСД)) показал существенное преобладание *плоской зигзагообразной* конформации, что также было выявлено и для производных 1,5-пентан- и 1,6-гександитиолов.

¹³ Выражаем глубокую благодарность Стариковой З.А. (ИНЭОС) за предоставленные рентгеноструктурные данные соединения **3**, полученные при 100 К.

¹⁴ Freitas, M.P. Is There a General Rule for the Gauche Effect in the Conformational Isomerism of 1,2-Disubstituted Ethanes? / M.P. Freitas, R.Rittner // J. Phys. Chem. A. – 2007. – V. 111. – P. 7233–7236.

Таблица 1 – Основные кристаллографические данные соединений **1–3**, **5** и **7**

№ соединения, T	a, Å	b, Å	c, Å	α , °	β , °	γ , °	V, Å ³	Пр. группа	Z	Z'	D _{выч.} , г/см ³	R _{gt} /N _{ref} (I>2 σ (I))
1 , 200K	4.646(3)	12.1800(11)	14.1274(17)	90.00	98.890(3)	90.00	789.80(6)	P2 ₁ /c	2	1/2	1.296	0.0600/1771
2 , 200K	12.4901(12)	5.1591(5)	13.6975(9)	90.00	116.096(10)	90.00	792.65(12)	P2 ₁ /a	2	1/2	1.301	0.0464/1989
3 , 100K	4.9970(5)	11.9719(1)	13.3053(1)	90.00	94.604(2)	90.00	793.40(1)	P2 ₁ /c	2	1/2	1.333	0.0369/2277
5 , 100K	4.72086(1)	13.1993(3)	14.3788(3)	90.00	96.486(2)	90.00	890.24(3)	P2 ₁ /c	2	1/2	1.293	0.0287/2561
7 , 100K	4.9071(4)	12.2630(4)	16.0460(2)	90.00	90.258(8)	90.00	965.5(4)	P2 ₁ /n	2	1/2	1.288	0.0502/1850

Рисунок 1 – Пространственное строение производных α,ω -бис-сульфанилалканов **1–8** согласно данным рентгеноструктурного анализа. Атомы представлены эллипсоидами тепловых колебаний ($p=50\%$)

В литературе описано лишь 4 производных 1,4-бутандитиола, два из которых имеют *плоскую зигзагообразную* конформацию, тогда как оставшиеся – *скошенно-трансоидно-скошенную*. Для содержащихся в КБСД 1,3-пропандитиолов установлены *плоская зигзагообразная, трансоидно-скошенная* и *скошенно-скошенная* конформации.

Молекулярное строение соединений 1–3, 5 и 7. Установлено, что в кристаллах заместители при атомах серы расположены в *транс*-конфигурации относительно алкан-дितिолового фрагмента (в силу центросимметричной конформации молекул). Оксазолы, пиразолы и диоксопентановые циклы являются плоскими в пределах $\pm 0.018 \text{ \AA}$. Особенностью строения диоксопентановых фрагментов в соединениях **3**, **5** и **7** является делокализация атома водорода между кислородными атомами. Углы между циклическими и алкан-дितिоловыми фрагментами в структурах **1–3**, **5** и **7** составляют соответственно 13.75, 45.05, 26.70, 8.95 и 83.35⁰.

Для ответа на вопрос, «почему же не образуются монокристаллы α, ω -бис(пентан-2,4-дион-3-илметилсульфанил)алканов **4**, **6** и **8** с нечетным числом метиленовых фрагментов», было решено проанализировать кристаллическое строение симметричных алкан-дителиолов из КБСД. Такой систематический анализ позволил бы понять, является ли наблюдаемое явление общим или же частным случаем. Кроме того, такая работа также восполняет пробел в литературе относительно общего строения дизамещенных алканов. Для найденных в КБСД 92 симметричных производных α, ω -алкан-дителиолов с числом CH_2 -групп не более шести установлено, что молекулы с четным числом метиленовых звеньев занимают преимущественно частное положение в кристалле, а точнее, они расположены в центрах инверсии. Для молекул с нечетным числом углеродных атомов между атомами серы установлено преобладание кристаллов с молекулами, находящимися в общем положении, а в случае, когда молекулы занимают частное положение – расположены на осях симметрии. При этом, как было указано Китайгородским¹⁵, на практике симметрия молекул не всегда сохраняется в кристаллах. Для α, ω -бис-сульфанилалканов **3**, **5** и **7** установлено сохранение симметрии молекул при формировании кристаллов. Таким образом, проведенный поиск и анализ данных по α, ω -алкан-дителиолам позволил установить, что наблюдаемый четно-нечетный эффект в гомологическом ряду α, ω -бис(пентан-2,4-дион-3-илметилсульфанил)алканов является частным случаем.

Кристаллическая структура соединений 1–3, 5 и 7. Анализ кристаллической упаковки исследованных соединений показал, что в молекулах **3**, **5** и **7** в диоксопентановых заместителях реализуется симметричная внутримолекулярная водородная связь, не влияющая на межмолекулярные взаимодействия в кристаллах. В молекуле **2** имеются N–H связи, поэтому в кристалле этого соединения выявлено формирование двумерных сеток за счет стабилизирующих N–H...N водородных связей

¹⁵ Китайгородский, А.И. Упаковка молекул в кристаллах органических соединений / А.И. Китайгородский // Успехи физических наук.– 1948. – вып.1. – т. XXXIV. – С.122-155.

(энергия взаимодействия составляет 7.15 ккал/моль). Во всех кристаллах этой группы наблюдаются водородные связи C–H...S и C–H...N типа, а в кристалле **1** – C–H...O связь, энергия которой составляет 1.13 ккал/моль (параметры критической точки (3; -1): $\rho(r) = 0.0058 \text{ e/au}^3$, $\nabla^2\rho(r) = +0.0222 \text{ e/au}^5$). Следует отметить, что энергии взаимодействий C–H...N и C–H...S связей малы и составляют 0.75 и 0.44 ккал/моль, соответственно. Учет всех коротких контактов в кристаллах **1–3**, **5** и **7** позволяет утверждать, что в кристаллах этих соединений установлено образование 2D мотивов. В кристалле **1** формируются паркетные слои параллельно плоскости *bc*, для кристаллов **3**, **5** и **7** характерна елочная упаковка. С помощью топологического анализа показано наличие межмолекулярных C–H...O связей с энергией порядка 2 ккал/моль, а также внутримолекулярных C–H...S взаимодействий.

Исследование молекулярной и кристаллической структур симметричных α,ω -алкан-дитиолов, имеющих в КБСД, а также собственных соединений позволило установить преобладание *плоской зигзагообразной* конформации независимо от числа метиленовых звеньев.

2. Молекулярная и кристаллическая структура новых аминокислотных производных 1,5,3-дителиазепана

Взаимосвязь конформационного состояния и кристаллической структуры также рассмотрена нами в ряду аминокислотных производных 1,5,3-дителиазепана. Согласно литературным данным¹², семичленный цикл дителиазепановых производных имеет конформацию *твист-ванна* или *твист-кресло*. Конформация *твист-кресло*, в свою очередь, подразделяется на две формы, содержащие *син*- и *анти*-ориентированные атомы серы относительно средней плоскости цикла. Как показано с помощью квантово-химических расчетов в работе Haghdadi и М. Hamzehluiyan¹², конформация с *анти*-ориентированными атомами серы более выгодна на 11 кДж/моль.

Для класса производных 1,5,3-дителиазепана **9–16** (рисунок 2) показано, что вовлечение этан-1,2-дитиолового фрагмента в цикл приводит к реализации двух *твист*-форм (рисунок 3).

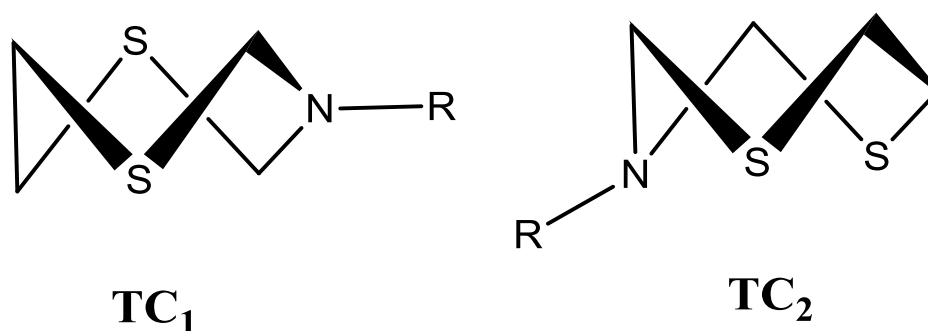
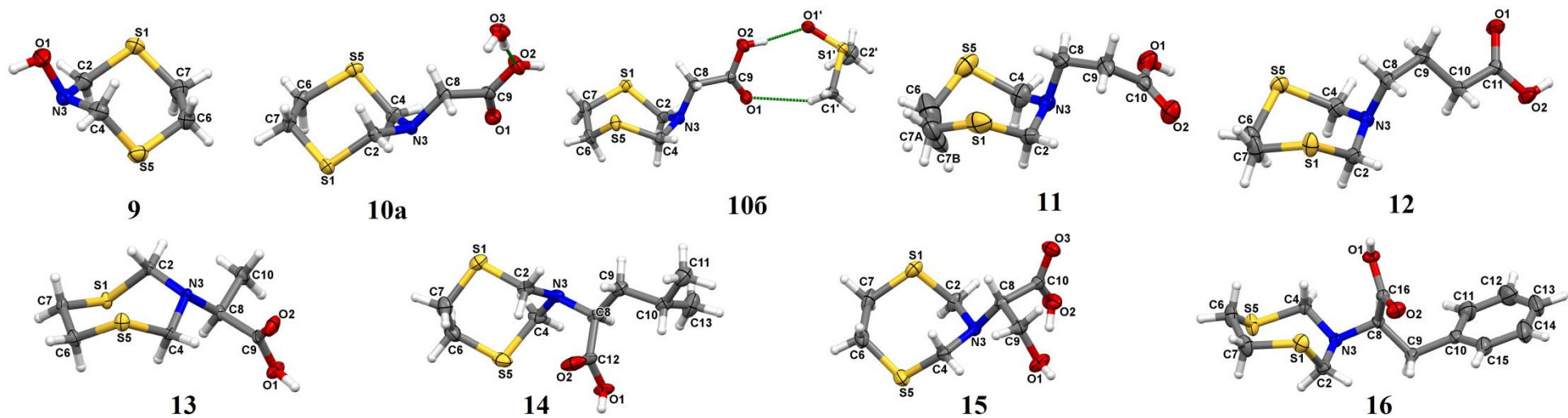


Рисунок 3 – Конформации 1,5,3-дителиазепанового цикла соединений **9–16**: *твист-кресло* с *анти*- (TC₁) и *син*- (TC₂) ориентированными атомами серы

Таблица 2 – Кристаллографические данные соединений **9–16**, T=200 К

№ соединения	a, Å	b, Å	c, Å	α , °	β , °	γ , °	V, Å ³	Пр. группа	Z	Z'	D _{выч.} , г/см ³	R _{gt} /N _{ref} (I>2 σ (I))
9	6.5256(4)	6.9753(5)	8.1848(5)	110.266(6)	96.816(5)	94.92(5)	343.79(4)	P-1	2	1	1.461	0.0274/1956
10a	6.6882(3)	8.6039(4)	8.0793(4)	90	94.507(5)	90	463.48(4)	P2 ₁	2	1	1.514	0.0303/2054
106	6.58182(17)	16.4019(4)	11.5843(4)	90	98.923(3)	90	1235.44(6)	P2 ₁ /c	4	1	1.459	0.0318/3538
11	4.9212(5)	30.519(2)	6.7336(4)	90	103.709(8)	90	982.53(14)	P2 ₁ /n	4	1	1.395	0.0536/2291
12	5.0968(3)	6.7869(3)	16.636(1)	78.801(5)	87.344(5)	69.141(5)	527.34(5)	P-1	2	1	1.394	0.0384/3000
13	6.4993(6)	8.6630(6)	8.5034(5)	90	104.738(7)	90	463.01(6)	P2 ₁	2	1	1.487	0.0381/2052
14	10.6926(6)	10.9871(7)	21.4364(15)	90	90	90	2518.3(3)	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	8	2	1.316	0.0602/6260
15	6.8616(11)	8.8688(8)	8.9458(10)	66.92(1)	70.122(13)	85.37(1)	470.11(11)	P1	2	2	1.577	0.0467/3248
16	10.5874(4)	10.2833(3)	25.2185(10)	90	90	90	2745.64(17)	Pbca	8	1	1.371	0.0464/3986

Рисунок 2 – Пространственное строение соединений **9-16** в кристаллическом состоянии, где **10a** и **106** являются кристаллогидратом и сольватом, соответственно. Атомы представлены эллипсоидами тепловых колебаний ($p=50\%$)

В подгруппе аминокислотных производных с асимметричным углеродным атомом (**13–16**), в дальнейшем именуемых хиральными производными, а также 1,5,3-дитиазепан-3-ола **9** реализуется *твист*-форма с *анти*-ориентированными атомами серы (TC_1). Для подгруппы без асимметричного углеродного атома (**11** и **12**), в дальнейшем называемых ахиральными производными, характерна *твист*-форма с *син*-ориентированными атомами серы (TC_2). Исключением в ряду ахиральных производных 1,5,3-дитиазепана являются кристаллосольваты соединения **10** (**10a** – *анти*, **10b** – *син*-форма) и 1,5,3-дитиазепан-3-ол **9** (*анти*-форма).

Согласно проведенным квантово-химическим расчетам основного энергетического состояния молекулы в рамках метода B3LYP/6-31G(d,p), конформация *твист*-кресло с *анти*-ориентированными атомами серы на 5.5 кДж/моль более выгодна в сравнении с *син*-формой. Как видно, энергетический барьер между двумя формами не столь велик и, вероятно, конформация в первую очередь определяется природой заместителя и межмолекулярными взаимодействиями в кристаллах (на примере **10a** и **10b**).

Дитиазепановый цикл содержит одну пару полярных C–N и две пары полярзуемых C–S эквивалентных связей, а также атомы азота и серы, на которых имеются неподеленные электронные пары (НЭП). В исследованных нами структурах указанные выше связи имеют различную длину, и их значения не соответствуют среднестатистическим ($d(C-N) = 1.47 \text{ \AA}$ и $d(C-S) = 1.82 \text{ \AA}$). Причину различий в длинах связей мы проанализировали с точки зрения стереоэлектронных эффектов (обобщенного аномерного эффекта).

Так, например, в структуре **12** длины связей C–N и C–S в цикле симметричны и равны 1.430(2) и 1.426(2) Å, 1.845(2) и 1.846(2) Å, соответственно. Анализ конформаций вдоль этих связей, выполненный с помощью проекций Ньюмена (рисунок 4), показывает симметричные конформации с равновероятными взаимодействиями НЭП атома азота с σ^* разрыхляющими орбиталями связей C–S и НЭП атома серы с σ^* орбиталями связей C–N. Аналогичная картина наблюдается и для молекулы соединения **10b**.

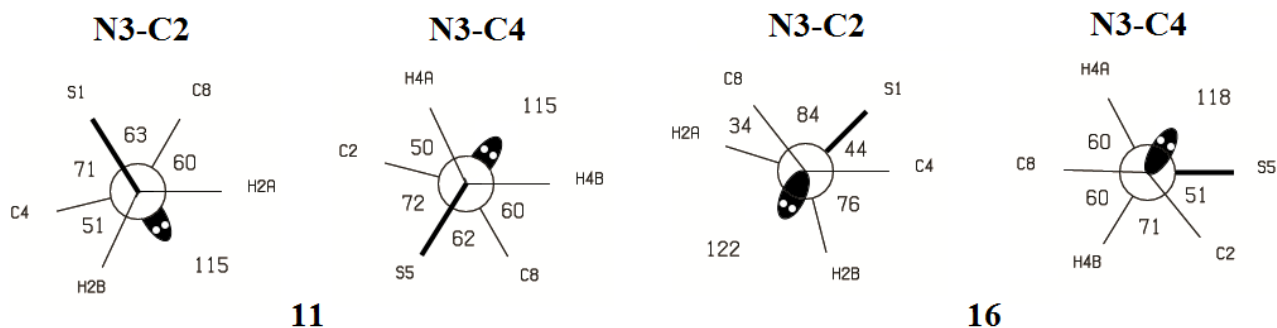


Рисунок 4 – Проекция Ньюмена вдоль C–N связей для *твист*-конформеров с *син*- (**11**) и *анти*-ориентированными (**16**) атомами серы

В отличие от указанных соединений, для структур **9** и **11** наблюдается асимметрия всех связей внутри дитиазепанового цикла. Наблюдаемая симметрия C–N связей в структурах **10b** и **12** искажается в дитиазепановых циклах **13**, **14** и **16**, тогда как для **15** наблюдается иная картина. Кристаллы **15** содержат две независимые молекулы в асимметричной ячейке, в одной из которых эндоциклические C–N связи отличаются друг от друга на 0.003\AA , а в другой – на 0.011\AA .

Следует отметить, что не все фрагменты lp–N–C–S дитиазепанового цикла имеют *антиперипланарную* конформацию. Так, например, для структуры **9** на участке lp–N3–C2–S1 неподделенная пара атома азота занимает *антиперипланарное* положение относительно атома серы, тогда как фрагмент lp–N3–C4–S5 имеет *гош*-конформацию. В свою очередь, для lp–N3–C4–S5 и lp–N3–C2–S1 фрагментов соединения **10b** выявлена *антиперипланарная* ориентация неподделенной пары атома азота относительно атома серы. Установлено, что в дитиазепановых циклах с *син*-ориентацией атомов серы стереоэлектронные эффекты симметричны (т.е. характерны для обоих lp–N–C–S участков), а в случае *анти*-расположения S атомов – несимметричны.

Количественная оценка стереоэлектронных эффектов в структурах **9–16** была проведена методом NBO на уровне теории B3LYP/6-31G(d,2p). В дитиазепановых циклах, где атомы серы *син*-ориентированы, энергии взаимодействий $lp_{N(3)} \rightarrow \sigma^*_{C(2)-S(1)}$ и $lp_{N(3)} \rightarrow \sigma^*_{C(4)-S(5)}$ (рисунок 5а) практически идентичны. Так, например, в структуре **11** энергия взаимодействия $lp_{N(3)} \rightarrow \sigma^*_{C(2)-S(1)}$ составляет 16.41 ккал/моль, а для $lp_{N(3)} \rightarrow \sigma^*_{C(4)-S(5)}$ – 16.94 ккал/моль. Установлено, что в структурах, где атомы серы *анти*-ориентированы в дитиазепановом фрагменте, взаимодействие $lp_N \rightarrow \sigma^*_{C-S}$ наблюдается только на одном из двух S–C–N участков (рисунок 5б). Данный стереоэлектронный эффект характерен для соединений **9**, **10a**, **13–16**, энергии которого составляют от 11.19 до 14.19 ккал/моль. С другой стороны, стереоэлектронный эффект в структурах с симметричным строением 1,5,3-дитиазепанового цикла (**10b**, **11** и **12**) больше и составляет от 16.41 до 18.36 ккал/моль.

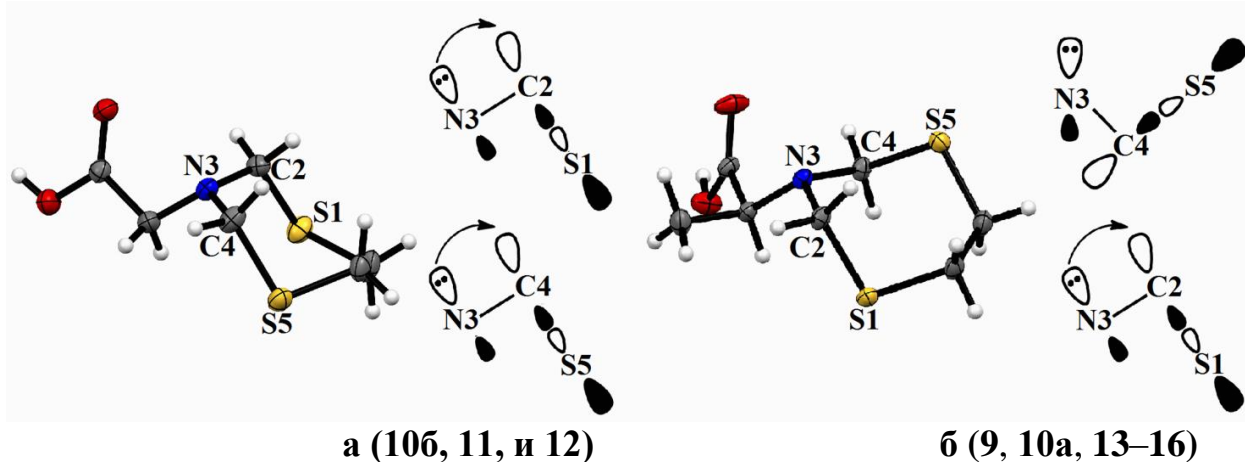


Рисунок 5 – Схема стереоэлектронных взаимодействий $n \rightarrow \sigma^*$ в ряду соединений **9–16**. Симметричный (а) и несимметричный (б) стереоэлектронные эффекты

Следует отметить, что на участке N–C–S наблюдается двойная перекрестная гиперконъюгация (two cross hyperconjugation), т.е. $lp_{N(3)} \rightarrow \sigma^*_{C(2)-S(1)}$ и $lp_{S(1)} \rightarrow \sigma^*_{C(2)-N(3)}$ ($lp_{S(5)} \rightarrow \sigma^*_{C(4)-N(3)}$). Для всех исследуемых соединений установлено, что наличие стереоэлектронных эффектов $lp_{S(1)} \rightarrow \sigma^*_{C(2)-N(3)}$ и $lp_{S(5)} \rightarrow \sigma^*_{C(4)-N(3)}$ не зависит от конформации дитиазепанового кольца. Энергия обоих $lp_{S(1)} \rightarrow \sigma^*_{C(2)-N(3)}$ и $lp_{S(5)} \rightarrow \sigma^*_{C(4)-N(3)}$ взаимодействий практически одинакова и гораздо меньше в сравнении с $lp_{N(3)} \rightarrow \sigma^*_{C(2)-S(1)}$. Так, например, в структуре **9** энергия $lp_{S(1)} \rightarrow \sigma^*_{C(2)-N(3)}$ на 3.19 ккал/моль меньше в сравнении с $lp_{N(3)} \rightarrow \sigma^*_{C(2)-S(1)}$.

Влияние растворителя на стереоэлектронные эффекты в дитиазепановом кольце было изучено на примере кристаллогидрата **10a** и кристаллосольвата **10б**. Симметричные стереоэлектронные эффекты $lp_N \rightarrow \sigma^*_{C-S}$ типа характерны для *твист*-конформера с *син*-ориентированными атомами серы, тогда как несимметричные – для *твист*-конформера с *анти*-ориентированными атомами серы. При этом энергия взаимодействия мало отличается от энергий $lp_N \rightarrow \sigma^*_{C-S}$ в структурах с аналогичными конформациями. Энергия взаимодействий $lp_{S(1)} \rightarrow \sigma^*_{C(2)-N(3)}$ и $lp_{S(5)} \rightarrow \sigma^*_{C(4)-N(3)}$ в структуре **10б** на ~2 ккал/моль меньше по сравнению с **10a**. Квантово-химические расчеты¹⁶ молекулы дитиазепан-3-ил уксусной кислоты (без молекулы растворителя) с фиксированными координатами показали, что указанные стереоэлектронные эффекты определяются конформацией гетероциклического фрагмента и, соответственно, не зависят от типа клатрата.

Кристаллическая структура. Все кристаллы этой группы относятся к низшим сингониям: триклинной (**9**, **12**, **15**), моноклинной (**10a**, **10б**, **11**, **13**) и ромбической (**14**, **16**). За счет O–H...N водородных связей в структуре **9** образуются centrosymmetric димеры. Согласно данным АМ анализа, энергия данного взаимодействия составляет 8.06 ккал/моль (операция симметрии 1-x,1-y,-z). Также были обнаружены C–H...O и C–H...S межмолекулярные связи, энергия которых не превышает 2 ккал/моль. Производные дитиазепана с ахиральными аминокислотными остатками **11** и **12** образуют димеры за счет O–H...O водородных связей, энергия которых составляет порядка 13 ккал/моль (рисунок ба). Между молекулами образуются C–H...S связи, энергия взаимодействия которых составляет не более 1.26 ккал/моль для **12** и 0.72 ккал/моль – **11**. Наиболее сильными взаимодействиями в ряду аминокислотных производных 1,5,3-дитиазепанов (**13**, **14** и **16**) являются водородные связи O–H...N, в которых энергия связывания между донором и акцептором составляет от 12.86 до 14.9 ккал/моль. Молекулы соединения **15** образуют цепи в кристаллах за счёт O–H...O водородных связей, энергия взаимодействия составляет 11.4 ккал/моль (рисунок бб). Вероятно, такой способ образования мотивов приводит к ориентации молекул по типу *голова-к-хвосту*. Таким образом, в симметричных 1,5,3-дитиазепановых циклах стереоэлектронные эффекты наблюдаются на

¹⁶ Frisch M. J. et al. Gaussian 09. 2016, Gaussian, Inc.: Wallingford CT.

двух N–C–S участках, тогда как в 1,5,3-дитиазепановых циклах с ассиметричным строением – только на одном из них. Проявления стереоэлектронных эффектов выражены в увеличении длины C–S связей и уменьшении длины C–N связей.

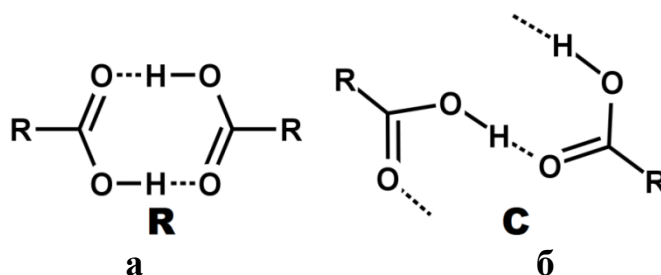


Рисунок 6 – (а) циклический димер (R) и (б) цепь (C), образованные за счет карбоксильных групп

Формирование того или иного типа молекулярного синтона зависит от вида заместителя. Так, при наличии ассиметричного углеродного атома формируются цепи, а в случае ахиральных аминокислотных фрагментов образуются циклические димеры.

3. Молекулярная и кристаллическая структура новых галогенфенильных производных бензо-1,5,3-дитиазепинов

Бензодитиазепины представляют собой новый класс гетероциклических соединений. В отличие от ранее известных в литературе бензодитиазепанов, кристаллическая структура соединений **17–22** ранее не была изучена (рисунок 7).

В отличие от рассмотренных выше 1,5,3-дитиазепанов, молекула бензодитиазепина содержит конформационно жесткий планарный фрагмент – фенил-1,2-дитиол, который препятствует формированию большого числа конформеров. Очевидно, что в соединениях с конформационно жестким фрагментом число возможных конформаций определяется пространственной ориентацией подвижной части молекулы. Так, согласно литературным данным, наиболее близкими по строению к выбранным нами объектам являются бензодитиазепаны, для которых известны конформации *кресло*, *ванна* и *твист* (рисунок 8).

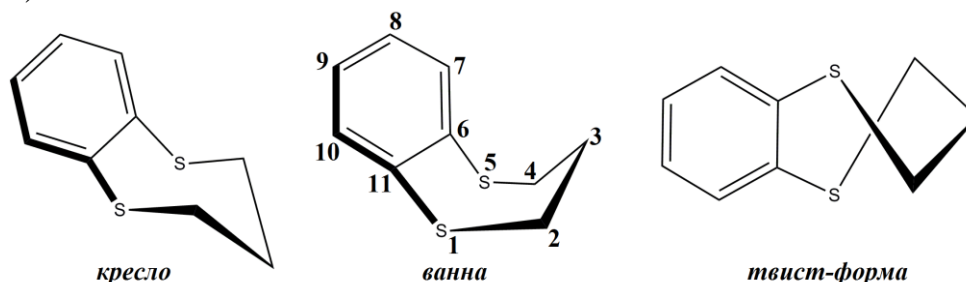
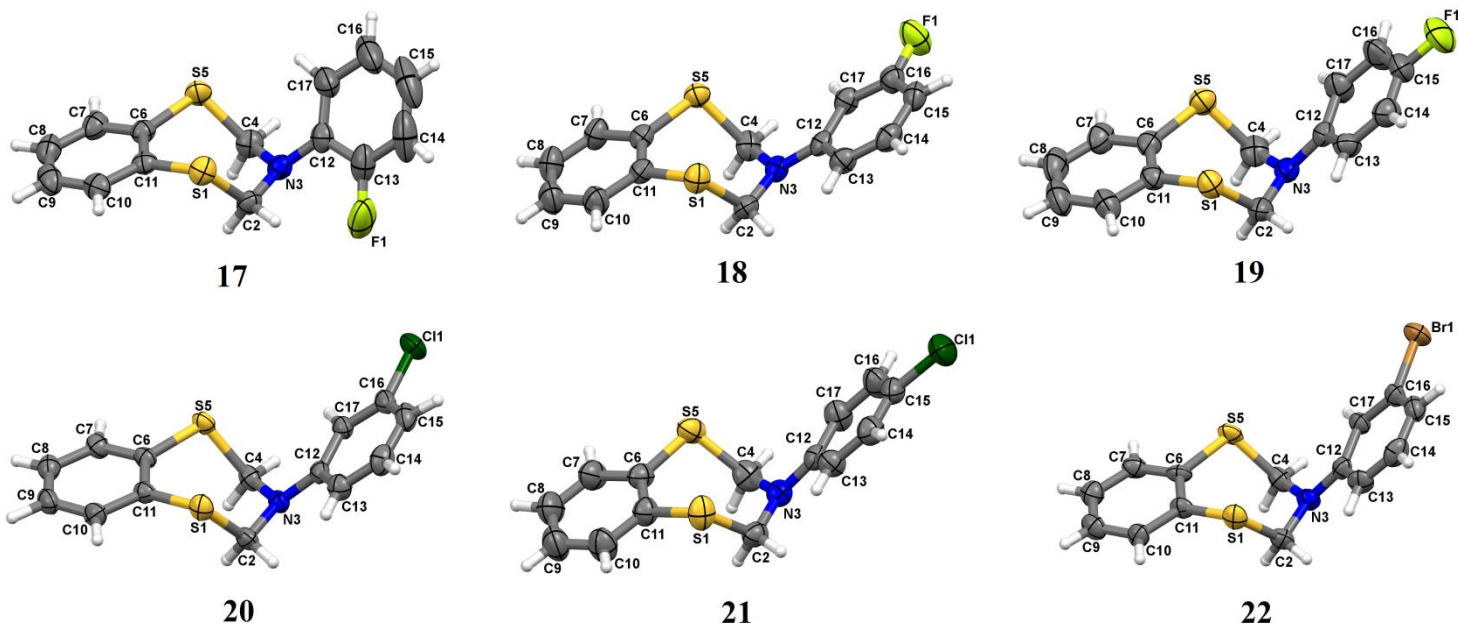


Рисунок 8 – Возможные конформации бензодитиазепинового фрагмента в кристаллах

Таблица 3 – Кристаллографические данные соединений **17–22**, T=298 K

№	a, Å	b, Å	c, Å	α , °	β , °	γ , °	V, Å ³	Пр. группа	Z	Z'	D _{выч.} ³ г/см ³	R _{gt} /N _{ref} (I>2 σ (I))
17	6.9120(4)	8.5644(5)	12.0596(7)	95.226(5)	94.838(5)	113.264(5)	647.45(7)	P-1	2	1	1.423	0.0447/3188
18	21.0206(1)	4.6402(2)	13.1452(6)	90	97.903(4)	90	1270.01(1)	P2 ₁ /c	4	1	1.451	0.0446/3127
19	17.6153(7)	8.1619(3)	18.5921(8)	90	98.613(4)	90	2642.93(2)	P2 ₁ /n	8	2	1.394	0.0432/6504
20	6.9948(7)	8.3539(7)	22.9264(2)	90	93.521(8)	90	1337.2(2)	P2 ₁ /n	4	1	1.459	0.0501/3314
21	12.3551(5)	5.14409(2)	21.3371(7)	90	91.648(4)	90	1355.53(9)	P2 ₁ /n	4	1	1.440	0.0416/3352
22	7.0503(9)	8.3836(9)	23.161(2)	90	93.039(1)	90	1367.0(3)	P2 ₁ /n	4	1	1.643	0.0825/3368

Рисунок 7 – Пространственное строение производных 3,4-дигидро-2H-1,5,3-бензодитиазепинов **17–22** согласно данным рентгеноструктурного анализа. Атомы представлены эллипсоидами тепловых колебаний ($p=50\%$)

В ходе рентгенодифракционных исследований установлено, что кристаллы соединений **18–22** (рисунок 7) относятся к моноклинной сингонии, тогда как кристаллическая решетка триклинной сингонии характерна для **17**. Для всего ряда установлено, что бензодитиазепиновый каркас молекулы принимает конформацию *кресло* (рисунок 9).

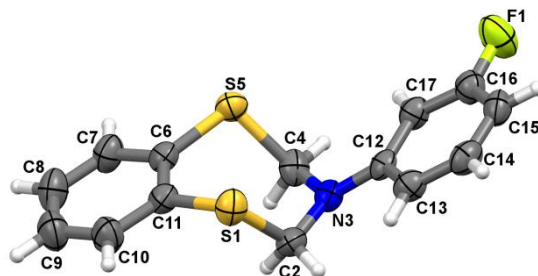


Рисунок 9 – Конформация бензодитиазепинов **17 – 22** на примере соединения **18**. Атомы представлены эллипсоидами тепловых колебаний ($p=50\%$)

В отличие от соединений предыдущей группы, в молекулах **17–22** при атоме азота находится ароматический заместитель. Известно, что в ариламинах атом азота, как правило, имеет sp^2 -гибридизацию, обусловленную сопряжением НЭП атома азота с π -системой ароматического кольца. В молекулах **17–22** атомы азота имеют sp^2 -гибридизацию: сумма валентных углов при атоме азота варьирует от 351.4 до 356.2° , и плоскости бензольных колец практически компланарны плоскостям связи атома азота, что подтверждает сопряжение атома азота с бензольным кольцом.

Это сопряжение определяет псевдо-аксиальное положение заместителей в молекулах **17–22**, и ортогональную конформацию бензольного кольца заместителя относительно плоскости симметрии гетероцикла. Следует отметить, что такая конформация не зависит от положения атома галогена в заместителе (в *орто*-, *мета*- или *пара*-положениях).

Длины связей в изолированных молекулах отличаются от экспериментальных, также как и углы при атоме азота. Так, например, для молекулы **18** длины C–S связей по данным квантово-химических расчетов больше по сравнению с экспериментальными на 0.027 , 0.028 , 0.022 и 0.018 Å, как и длина эндоциклических C–N связей из теоретических расчетов больше экспериментальных на 0.006 и 0.010 Å. Углы при атоме азота в кристаллах больше в сравнении с расчетными данными на 2° .

Исходя из симметрии бензодитиазепинового фрагмента, длины C2–S1 и C4–S5 связей должны быть одинаковы, что наблюдается только в молекулах **18**, **19** и **22**. Экспериментальные значения всех C–S и C–N связей отличаются от среднестатистических ($d(\text{C–S}) = 1.82$ и $d(\text{C–N}) = 1.47$ Å), что, вероятно, обусловлено стереоэлектронными эффектами. Для подтверждения данного предположения были построены проекции Ньюмена, из которых видно

антиперипланарное положение НЭП атома азота и C–S связей (рисунок 10), характерное для всех Ir–N–C–S фрагментов.

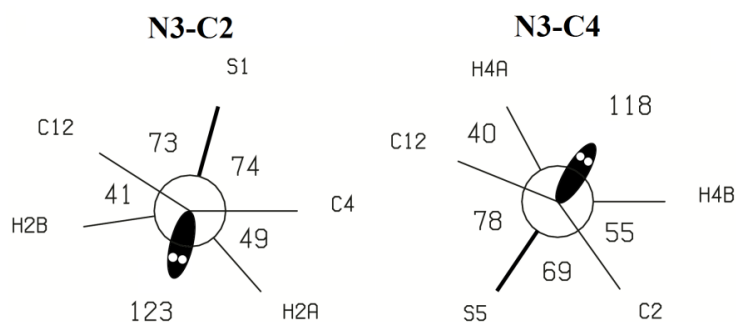


Рисунок 10 – Проекция Ньюмена вдоль связей N3–C2 и N3–C4 в молекуле **17**

Анализ конформаций вдоль связей C–N и C–S, выполненный с помощью проекций Ньюмена, указывает на симметричное строение бензотиазепинового фрагмента с равновероятными взаимодействиями НЭП атома азота с разрыхляющими орбиталями связей C–S и, наоборот, НЭП атомов серы с орбиталями связей C–N. Количественная оценка этих эффектов была произведена с помощью NBO анализа. Как видно из рисунка 11, на участке N–C–S наблюдается два перекрестных сверхсопряжения: $n_N \rightarrow \sigma^*_{C-S}$ и $n_S \rightarrow \sigma^*_{C-N}$.

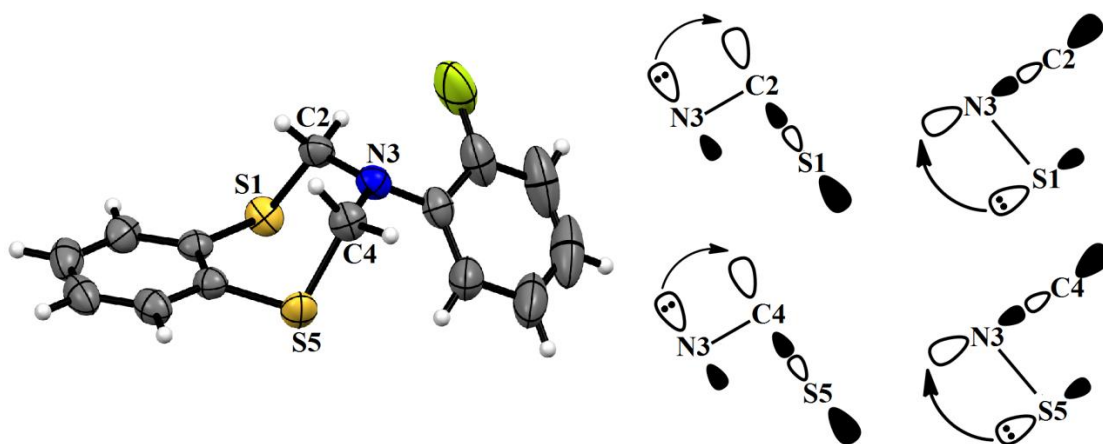


Рисунок 11 –Схема сопряжения $n \rightarrow \sigma^*$ в молекулах **17–22**

Следует отметить, что энергия взаимодействий на данном участке для всего представленного ряда соединений примерно одинакова и составляет 14.0–17.5 ккал/моль и 6.0–7.5 ккал/моль, соответственно, для взаимодействий типа $n_N \rightarrow \sigma^*_{C-S}$ и $n_S \rightarrow \sigma^*_{C-N}$. Незначительная асимметрия также выражена в значениях энергии вышеуказанных эффектов. Например, в структуре **22** энергии $Ir_N \rightarrow \sigma^*_{C-S}$ равны 14.47 и 14.53 ккал/моль, а $Ir_S \rightarrow \sigma^*_{C-N}$ составляют 7.06 и 7.13 ккал/моль. Взаимодействие между ароматическим кольцом и неподеленной парой атома азота в структурах **20–22** составляет порядка 33 ккал/моль. В структурах с фторфенильными заместителями (**17–19**) значение энергии взаимодействия меняется при изменении положения атома фтора в ароматическом цикле. Так, энергия взаимодействия НЭП атома азота с

π -системой *орто*-фтор-фенила составляет 18.92, *мета*-фтор-фенила – 37.90 и *пара*-фтор-фенила – 30.62 (31.61) ккал/моль.

Кристаллическая структура. Все соединения представленного ряда бензодитиазепиновых производных образуют моноклинные кристаллы, за исключением структуры **17**. На основании топологического анализа электронной плотности, реализованного в программе AIMAll⁹, установлено, что в кристаллах **17–22** формируются преимущественно C–H...S, C–H... π , C–H...X (где X это атомы F, Cl, или Br) связи. Кроме того, в каждом отдельном случае также дополнительно образуются слабые S...S, S... π , N... π , π ... π и другие виды взаимодействий. В кристаллах соединения **17** молекулы укладываются в стопки вдоль оси *a* за счет C–H...S связей (энергия взаимодействия 1.76 ккал/моль, операция симметрии $-1+x,y,z$). Менее сильные C–H... π взаимодействия формируются вдоль оси *b*. В кристаллах **18** наиболее сильными являются C–H...F связи, которые связывают молекулы между собой вдоль оси *c*. Также выявлено образование внутримолекулярных взаимодействий типа C–H...S и C–H...F. Кроме соединения **17**, в молекулах соединений **18** и **19–22** не образуется внутримолекулярных C–H...X (где X= F, Cl, Br) связей. Асимметричная часть ячейки кристалла **19** включает в себя две независимые молекулы.

В кристаллах **19** формируются C–H...N связи, в которых энергия взаимодействия между атомами водорода и азота составляет 1.57 ккал/моль, что больше по сравнению с остальными межмолекулярными связями. При этом, взаимодействие типа C–H...N формируется между двумя независимыми молекулами. В целом, упаковка и характер формирования меж- и внутримолекулярных взаимодействий индивидуален в каждом отдельно взятом случае, что свидетельствует о влиянии положения атома галогена в ароматическом фрагменте.

Кристаллы соединений **20** и **22** являются изоструктурными и, в отличие от других кристаллов, молекулы в них ориентированы друг относительно друга по типу *голова-к-голове*, что благоприятствует образованию π ... π связей. Топологический анализ распределения электронной плотности в рамках АМ позволил также выявить менее прочные N...Cl и N...Br связи, соответственно, в кристаллах **20** и **22**. В кристаллах **20** также были обнаружены взаимодействия типа S...S, которые имеют необычно высокое значение эллиптичности, что может свидетельствовать о динамической нестабильности данной связи. Из выше приведенного описания упаковки и межмолекулярных взаимодействий соединений **18**, **20** и **22** видно, что наличие заместителя в *мета*-положении арильного фрагмента не способствует формированию одинаковых кристаллических структур. Однако, кристаллическое строение метаклор- и метабромфенильных производных бензодитиазепина имеет много сходных черт, что вероятно объясняется близостью атомных радиусов данных галогенов (радиус атома Cl – 0.79 Å, а Br – 0.94 Å, тогда как у F – 0.42 Å). Как и для большинства соединений ряда бензодитиазепиновых производных, в кристаллах **21** самыми сильными являются C–H...S связи, которые способствуют образованию стопок вдоль оси *b*. Значение эллиптичности

указывает на незначительный вклад π -компоненты в образование связи. За счет C–H...S связей молекулы выстраиваются в цепи вдоль оси c , в которых они ориентированы друг относительно друга по типу *голова-к-хвосту*. Также обнаружены C–H... π взаимодействия, которые сонаправлены с C–H...S связями и образуются между молекулами в стопке вдоль оси b .

Таким образом, для класса галогенфенильных производных бензодитиазепинов установлено, что в кристаллическом состоянии предпочтительной конформацией является *кресло*. Симметричное расположение атомов относительно плоскости, разделяющей молекулу бензодитиазепина на две зеркальные части, благоприятствует возникновению симметричных стереоэлектронных эффектов (т.е. обобщенный аномерный эффект характерен для двух S–C–N участков).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках данной диссертационной работы впервые установлена молекулярная и кристаллическая структура 22 новых производных α,ω -бис-сульфанилалкана. Проведен анализ молекулярной и кристаллической структуры 92 симметричных α,ω -алкан-дитиолов, депонированных в Кембриджской базе структурных данных, а также восьми новых соединений этого ряда. Впервые для гомологического ряда ($n(\text{CH}_2)=1-6$) α,ω -бис-сульфанилалканов показано преобладание *плоской зигзагообразной* конформации в конденсированном состоянии независимо от числа метиленовых групп в цепи. В свою очередь, в исследованном ряду конформационно заторможенных аминокислотных производных 1,5,3-дитиазепана гетероциклический фрагмент принимает только *твист-конформации* (с *син*- и *анти*ориентированными атомами серы), тогда как для бензодитиазепинов, содержащих конформационно-жесткий фенил-1,2-дитиоловый фрагмент, среди возможных конформаций реализуется только *кресло*.

В ряду изученных α,ω -бис-сульфанилалкановых производных обнаружена взаимосвязь между положением молекул в кристаллах и числом метиленовых звеньев в углеродной цепи. Так, большинство молекул с четным числом метиленовых звеньев в α,ω -бис-сульфанилалкановом фрагменте занимают в кристалле частное положение, которое выражено в совпадении центра молекулы с инверсионным центром кристалла, тогда как α,ω -бис-сульфанилалкановые производные с нечетным числом CH_2 -групп в алкановой цепи находятся в общем положении.

Для представителей симметричных 1,5,3-дитиазепановых циклов, как и в бензодитиазепинах, характерные стереоэлектронные эффекты, выраженные в увеличении длины C–S связей и уменьшении длины C–N связей, наблюдаются на двух N–C–S участках, а в 1,5,3-дитиазепановых циклах с несимметричным строением – только на одном из них.

Установленная в работе роль стереоэлектронных эффектов в стабилизации реализующихся конформаций гетероциклов ряда α,ω -бис-

сульфанилалканов, аминокислотных производных 1,5,3-дитиазепанов и бензо-1,5,3-дитиазепинов будет способствовать целенаправленному дизайну препаратов для сельского хозяйства, а также формированию подходящих лигандов для создания эффективных катализаторов. Выявленная взаимосвязь между наличием асимметричного углеродного атома в заместителе и типом формируемого синтона в ряду аминокислотных производных 1,5,3-дитиазепана позволит получать кристаллы с определенной супрамолекулярной организацией, что представляет большой интерес в области инженерии кристаллов.

ВЫВОДЫ

1. Показано, что симметричные α,ω -алкан-дитиолы с четным числом CH_2 -групп в алкановой цепи занимают преимущественно частное положение, т.е. центры молекул занимают центры симметрии в кристаллах, тогда как нечетное число метиленовых групп приводит к упаковке молекул в общем положении.
2. Впервые установлена молекулярная и кристаллическая структура восьми новых производных 1,5,3-дитиазепана с аминокислотными фрагментами. Установлено, что в зеркально-симметричных 1,5,3-дитиазепановых циклах проявления стереоэлектронных эффектов наблюдаются в двух N–C–S фрагментах, а в 1,5,3-дитиазепанах с несимметричным строением гетероциклического фрагмента – только на одном из N–C–S участков.
3. Установлено, что наличие асимметричного углеродного атома в аминокислотном фрагменте производных 1,5,3-дитиазепанов приводит к образованию синтонов типа «цепи» в кристаллах, а его отсутствие способствует созданию благоприятных условий для образования центросимметричных димерных структур.
4. Показано, что для класса N-галогенфенильных производных бензодитиазепинов стереоэлектронные эффекты проявляются на двух геминальных N–C–S фрагментах, выраженные в симбатном увеличении длин обеих C–S и соответствующем укорочении длин обеих C–N связей.
5. На основании данных NBO анализа для N–C–S фрагментов 1,5,3-дитиазепанов и N-галогенфенильных производных для N–C–S фрагментов обнаружена двойная перекрестная гиперконъюгация, выраженная во взаимодействии неподеленной электронной пары атома азота с сигма разрыхляющей орбиталью C–S связи и взаимодействии неподеленной электронной пары атома серы с сигма разрыхляющей орбиталью C–N связи.

Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:

1. Khalilov L. M., Structure of α,ω -bis-(pentane-2,4-dione-3-ylmethylsulfanyl)-alkanes and even/odd crystallization effects / L. M. Khalilov, A. R. Tulyabaev,

- E. S. Mescheryakova**, N. S. Akhmadiev, Y. I. Timirov, O. A. Skaldin, V. R. Akhmetova // *Journal of Crystal Growth*. – 2015. – V. 426. – P. 214–220.
2. Tulyabaev, A. R. Intermolecular interactions and chiral crystallization effects in (1,5,3-dithiazepan-3-yl)-alkanoic acids / A. R. Tulyabaev, **E. S. Mescheryakova**, G. R. Khabibullina, L. M. Khalilov // *CrystEngComm*. – 2016. – V. 18. – P. 5686–5696.
 3. Ахметова, В.Р. Мультикомпонентный синтез и биологическая активность (сульфанилалкил)замещенных азаетероциклов / В.Р. Ахметова, Н.С. Ахмадиев, **Е.С. Мещерякова**, Л.М. Халилов, А.Г. Ибрагимов // *Химия гетероциклических соединений*. – 2014. – Т. 50. – С. 806–815.
 4. Akhmetova, V. R. Catalytic multicomponent thiomethylation of aliphatic 1,3-diketones as efficient one-pot synthesis of novel *bis*(1,3-diketone-2-ylmethylsulphonyl)alkanes / V. R. Akhmetova, N. S. Akhmadiev, Z. A. Starikova, A. R. Tulyabaev, **E. S. Mescheryakova**, A. G. Ibragimov // *Tetrahedron*. – 2015. – V. 71. – P. 7722–7728.
 5. Khabibullina, G. R. A green synthesis in water of novel (1,5,3-dithiazepan-3-yl)alkanoic acids by the multicomponent reaction of amino acids, CH₂O and 1,2-ethanedithiol / G. R. Khabibullina, E. S. Fedotova, V. R. Akhmetova, **E. S. Mesheryakova**, L. M. Khalilov, A. G. Ibragimov // *Molecular Diversity*. – 2016. – V. 20. – P. 557–565.
 6. Махмудиярова, Н.Н. Эффективный синтез циклофанов, включающих атомы N, S, циклоаминометилированием бензолдитиолов с участием катализаторов на основе Sm / Н.Н. Махмудиярова, Г.М. Киямутдинова, **Е.С. Мещерякова**, А.Г. Ибрагимов, У.М. Джемилев // *Журнал органической химии*. – 2016. – Т. 52. – С. 1430–1437.
 7. **Мещерякова Е.С.**, А.Р. Тулябаев, Н.Н. Махмудиярова, Л.М. Халилов Влияние положения атома фтора в 1,2-фенильном кольце на кристаллическую упаковку и межмолекулярные контакты 1,2-фенил[*f*][1,5,3]дитиазепинов // Национальная кристаллохимическая конференция, Суздаль, 30 мая–3 июня, 2016, С. 178.
 8. **Мещерякова Е.С.**, Тулябаев А.Р., Махмудиярова Н.Н., Халилов Л.М. Влияние природы атома галогена в 1,2-фенильном кольце на кристаллическую упаковку и межмолекулярные контакты 1,2-фенил[*f*][1,5,3]дитиазепинов // Международная научная конференция «Кинетика и механизм кристаллизации. Кристаллизация и материалы нового поколения», Иваново, 13–16 сентября, 2016, С. 133.