Министерство науки и высшего образования Российской Федерации Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук (УФИЦ РАН) Институт нефтехимии и катализа – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (ИНК УФИЦ РАН)

На правах рукописи

Aunul

### Бикмухаметов Камиль Шамилович

# МОЛЕКУЛЯРНАЯ И КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ПРОИЗВОДНЫХ 1,2,4,5,7-ТЕТРАОКСАЗОКАНОВ и ТЕТРАОКСАСПИРОДОДЕКАН ДИАМИНОВ

1.4.4. Физическая химия

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук

Научный руководитель

кандидат химических наук, Тулябаев Артур Радисович

# оглавление

BBEJ	ЦЕНИЕ	4
1 ЛИ	ТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	
Моле	жулярная и кристаллическая структура органических циклических	
перок	сидов, их биологическая активность	10
1.1	Геометрическое строение циклических пероксидов в	
	кристаллическом состоянии	11
1.2	Физико-химические свойства и практическая значимость пероксидов	25
1.3	Биологическая активность в классе органических пероксидов	26
1.4	Заключение по литературному обзору	30
2 ЭКС	СПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	33
2.1	Структуры исследуемых в работе соединений	33
2.2	Методика и результаты дифрактометрического исследования	36
2.3	Квантово-химические расчеты	39
2.4	Теоретические расчеты в рамках теории Р. Бейдера «Атомы в	
	молекулах»	39
2.5	Теоретические расчеты по методу CLP-PIXEL	40
3 PE3	ЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ	41
3.1	Структурные особенности ряда производных 1,2,4,5,7-	
	тетраоксазоканов	41
3.1.1	Молекулярная структура производных 1,2,4,5,7-тетраоксазоканов	41
3.1.2	Стереоэлектронные эффекты в ряду 1,2,4,5,7-тетраоксазоканов	50
3.1.3	Конформационный анализ производных 1,2,4,5,7-тетраоксазокана	53
3.1.4	Внутримолекулярные взаимодействия в 1,2,4,5,7-тетраоксазоканах	56
3.1.5	Межмолекулярные взаимодействия в 1,2,4,5,7-тетраоксазоканах	62
3.2	Структурные особенности ряда производных тетраоксаспирододекан	
	диаминов	75
3.2.1	Молекулярная структура производных тетраоксаспирододекан	75
	диаминов	

3.2.2	Стереоэлектронные эффекты в тетраоксаспирододекан диаминах	80	
3.2.3	Внутримолекулярные взаимодействия в тетраоксаспирододекан		
	диаминах	83	
3.2.4	Межмолекулярные взаимодействия в тетраоксаспирододекан		
	диаминах	84	
ЗАКЛЮЧЕНИЕ			
выво	ОДЫ	92	
СПИС	СОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	94	
СПИС	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ		
Приложение А (обязательное) Торсионные углы в тетраоксазокановом			
	кольце	114	
Приложение Б (обязательное) Проекции Ньюмена			
Приложение В (обязательное) Рассчитанные энергетические параметры			
	конформационных переходов для соединений 1–13	123	
Прило	ожение Г (обязательное) Молекулярные пары исследуемых		
	соединений	125	
Прило	ожение Д (обязательное) Энергия межмолекулярных взаимодействий		
	в кристаллах, рассчитанных методом PIXEL	136	

3

### введение

<u>Актуальность работы.</u> В настоящее время интенсивное развитие химии циклических органических пероксидов в значительной степени обусловлено их использованием в качестве моделей и объектов при исследовании многих фундаментальных проблем химии. Многие достижения в этой области связаны с применением физико-химических методов при установлении молекулярного и кристаллического строения циклических органических пероксидов, поскольку практически все полезные свойства этих соединений в большей степени зависят от пространственного строения молекул.

Кристаллографическая база структурных данных (CSD, Release 2020.0) содержит данные о более чем 2 миллионах соединений из которых соединения с пероксидной группой представлены 1465 структурами. Незначительное количество обусловлено нестабильностью молекул, что создает сложности при их исследовании. Среди указанного числа пероксидов имеется лишь несколько примеров семи- и восьмичленных циклических пероксидов: 3-третбутил-9-(йодометил)-9-метил-7,8,11,12-тетраоксаспиро(5.6)додекан, 1,2,6,7тетраоксаспиро[7.11]нонадекан-3-он, 1,2,6,7-тетраоксаспиро[7.11]нонадекан, 1метил-4-фенил-2,3,5,6-тетраоксаконил гидропероксид. Для вышеуказанных соединений была исследована кристаллическая структура И обнаружена противомалярийная активность. В этой связи исследование структуры новых типов стабильных семи и восьмичленных циклических пероксидов является актуальным для физической химии. Необходимо отметить, что в литературе не обнаружены исследования кристаллических структур тетраоксепанов и тетраоксаканов с атомом азота в цикле, что свидетельствует о научной новизне таких работ.

В лаборатории гетероатомных соединений Института нефтехимии и катализа УФИЦ РАН впервые были получены 1,2,4,5,7-тетраоксазоканы и тетраоксаспирододекан диамины.

В литературе вплоть до последнего времени среди перекисных соединений в кристаллическом состоянии (*CSD*, Release 2020.0) не обнаружено систематических

4

исследований их молекулярного и кристаллического строения. В настоящей работе предпринята попытка установления закономерностей пространственного строения производных тетраоксазоканов и тетраоксаспирододекан диаминов и проявления стереоэлектронных взаимодействий в кристаллическом состоянии, что является актуальной задачей для физической химии О- и N-содержащих гетероатомных соединений, а также является основой для понимания реакционной способности перекисных соединений.

**Целью работы** является установление структуры, анализ влияния стереоэлектронных эффектов на конформацию и молекулярную структуру, изучение межмолекулярных взаимодействий в кристаллах ряда производных 1,2,4,5,7-тетраоксазоканов и тетраоксаспирододекан диаминов на монокристаллах методом рентгеноструктурного анализа, комбинированного с квантовохимическими расчетами и анализом электронной структуры в рамках теории Бейдера «Атомы в молекулах».

Для достижения поставленной цели необходимо решение следующих задач:

1. выполнить структурный и конформационный анализ замещенных 1,2,4,5,7-тетраоксазоканов и тетраоксаспирододекан диаминов методом рентгеноструктурного анализа монокристаллов;

2. провести анализ стереоэлектронных взаимодействий в тетраоксановых гетероциклах в тетраоксазоканах и тетраоксаспирододекан диаминах;

3. изучить кристаллическую упаковку и межмолекулярные взаимодействия ряда производных тетраоксазоканов и тетраоксаспирододекан диаминов.

<u>Научная новизна.</u> Впервые проведен систематический анализ молекулярного и кристаллического строения тринадцати новых производных тетраоксазоканов и четырех тетраоксаспирододекан диаминов.

С помощью метода натуральных связевых орбиталей (NBO) для N–C–O и O–C–O фрагментов в структурах исследуемых соединений обнаружена двойная перекрестная гиперконъюгация, выраженная во взаимодействии неподеленной пары атома азота (кислорода) с сигма разрыхляющей (σ\*) орбиталью С–O связи и взаимодействии неподеленной электронной пары атома кислорода с σ\*- орбиталью

С–N (С–О) связи. Для О–О–С фрагментов установлено взаимодействие неподеленной электронной пары атома кислорода с о\*-орбиталью С–О связи.

Установлено, что энергия взаимодействия  $n_O \rightarrow \sigma^*_{C-N}$  в производных тетраоксазокана больше чем в тетраоксаспирододекан диаминах вследствие максимального взаимодействия неподеленной электронной пары атома кислорода с  $\sigma^*$ -орбиталью С–N связи, достигаемого в результате *антиперипланарной* ориентации неподеленной электронной пары атома кислорода и  $\sigma^*$ -орбитали С–N связи в структурах производных тетраоксазокана, в отличие от тетраоксаспирододекан диаминов, где неподеленная электронная пара атома кислорода и  $\sigma^*$ -орбиталь С–N связи находятся в *гош*-положении.

Выявлено, что производные тетраоксазоканов в кристаллическом состоянии принимают три типа конформаций пероксидного цикла: *твист-ванна-кресло, кресло-кресло* и *ванна-кресло*. Обнаружено, что тетраоксепановое кольцо принимает конформацию *твист-кресло* во всех соединениях независимо от типа галогена и его положения на бензольных фрагментах.

Выявлено, что преимущественно в кристаллическом состоянии реализуется конформер, соответствующий глобальному минимуму на поверхности потенциальной энергии.

Найдена взаимосвязь между амплитудой складчатости цикла, то есть его конформацией и образующимися внутримолекулярными С–Н...О, С–Н...N и Н...Н взаимодействиями. Установлено влияние межмолекулярных взаимодействий на длины связей в тетраоксазокановом цикле.

<u>Теоретическая и практическая ценность работы.</u> Установленные закономерности пространственного строения соединений ряда новых производных тетраоксазоканов и тетраоксаспирододекан диаминов, а также обнаруженные и изученные в этом ряду соединений стереоэлектронные эффекты будут способствовать выявлению взаимосвязи «структура–активность» при разработке новых препаратов для медицины.

<u>Методология и методы исследования.</u> Молекулярная и кристаллическая структура исследованных соединений установлена методом рентгеноструктурного

6

монокристаллов. Сбор дифракционных данных анализа осуществлен на дифрактометре Agilent Xcalibur (Gemini, Eos) (графитовый монохроматор, MoK<sub>α</sub>излучение, длина волны  $\lambda = 0.71073$  Å,  $\omega$ -сканирование, максимальный угол съемки  $2\theta_{\text{max}} = 62^{\circ}$ ). Сбор и обработка результатов выполнены с помощью программы CrysAlis<sup>Pro</sup> Oxford Diffraction Ltd. Структуры расшифрованы прямым методом по программе SHELXT и уточнены полноматричным методом наименьших квадратов по программе SHELXL в анизотропном приближении для неводородных атомов. Все атомы водорода соединений 1–17, связанные с атомами углерода, были помещены в вычисленные положения в соответствии со стереохимическими критериями (с ограничениями по расстоянию  $CH_{apom} = 0.93$  Å,  $CH_2 = 0.97$  Å и CH = 0.98 Å с Uiso(H) = 1.2Ueq) и уточнены по схеме наездника Атомы водорода, связанные с атомами азота в структурах 14–17, локализованы из разностного ряда электронной плотности (по карте Фурье) и уточнены изотропно.

Расчет энергии межмолекулярных взаимодействий осуществлен с помощью программы Pixel и AIMAll.

#### Положения, выносимые на защиту:

а) пространственное строение 1,2,4,5,7-тетраоксазоканов и тетраоксаспирододекан диаминов в кристаллах;

б) конформации тетраоксазоканового цикла в кристаллическом и газовом состоянии;

в) стереоэлектронные взаимодействия в тетраоксазоканах и тетраоксаспирододекан диаминах;

г) невалентные взаимодействия и кристаллическая структура 1,2,4,5,7тетраоксазоканов и тетраоксаспирододекан диаминов.

<u>Апробация работы.</u> Материалы работы представлены на XX Молодежной Школе-конференции по органической химии «Пчелка» (Казань, 2017), IX Национальной кристаллохимической конференции (Суздаль, 2018), XII Всероссийской научной интернет-конференции «Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и биотехнологии» (Уфа, 2018), III Всероссийской молодежной конференции «Проблемы и достижения химии

кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений» (Уфа, 2019) и ІІІ Всероссийской научной конференции «Методы исследования состава и структуры функциональных материалов» (Новосибирск, 2020).

<u>Личный вклад автора</u> 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, обработка и интерпретация полученных данных.

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается надежными экспериментальными данными, полученными на сертифицированном монокристальном рентгеновском дифрактометре. Научные положения выводы, сформулированные В диссертации, И подкреплены убедительными фактическими данными, представленными в таблицах и рисунках. Интерпретация полученных результатов проведена с использованием современных методов обработки информации, в том числе квантово-химическими расчетами (B3LYP/6-31G(d,p)) и программами обработки рентгеноструктурных данных Pixel и AIMAll. Результаты исследований депонированы в Кембриджской базе структурных данных (CSD, Release 2020.0).

**Публикации.** По материалам работы опубликовано 4 статьи в международных журналах, индексируемых Web of Science и SCOPUS, а также рекомендованных ВАК РФ, и 7 тезисов докладов на российских и международных конференциях.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 138 страницах текста компьютерного набора (формат A4), состоит из введения, литературного обзора на тему «Молекулярная и кристаллическая структура органических циклических пероксидов, их биологическая активность», экспериментальной части, обсуждения результатов, заключения, выводов и 5 приложений. Работа содержит 16 таблиц, 33 рисунка. Список цитируемой литературы содержит 183 библиографические ссылки.

8

Благодарности. Автор выражает глубокую благодарность к.х.н. Мещеряковой Е.С. за помощь при обучении и проведении экспериментов на монокристальном дифрактометре, а также участие при обсуждении результатов исследований, старшему научному сотруднику лаборатории гетероатомных соединений к.х.н., Махмудияровой Н.Н и сотрудникам ее группы за предоставленные для исследования образцы.

## 1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

# Молекулярная и кристаллическая структура органических циклических пероксидов, их биологическая активность

Пероксиды – это класс химических соединений, в которых два атома кислорода связаны между собой одинарной ковалентной связью (О–О). О–О Связь по сравнению с другими гомоэлемент-элементными связями имеет относительно низкую прочность, что обсуловлено особенностями ее электронного строения. Структура большинства пероксидов неустойчива и чувствительна к воздействию тепла, механическим ударам или трению, особенно в присутствии определенных катализаторов и промоторов [1]. История открытия и изучение свойств пероксидов началось с обнаружения перекиси водорода в 1818 году в результате ряда экспериментов, проводимых Луи Жак Тенаром с оксидом бария [2]. Следует отметить, что имеется и более раннее сообщение о пероксиде водорода, относящееся к записям Александра Гумбольта в 1790 году [3]. Перекись водорода нашла широкое применение в медицине, химии, реставрационных работах и т.д. Перекись водорода представляет собой бесцветную жидкость, и установление ее структуры в начале 19 века являлось весьма сложной задачей. Кембриджская база структурных данных содержит ряд примеров существования перекиси в конденсированном состоянии в виде пергидратов [4] и в качестве коформера в кристаллах [5], [6], (3aS,6R,7aS)-2-ацетил-3,3,6аминокислот аденина триметилоктагидроиндазола [7] и др.

Остальные соединения, содержащие О–О связь, можно разбить на две большие группы: органические и неорганические пероксиды [18], первые из которых, в свою очередь, подразделяется на циклические и ациклические. В рамках данного обзора основное внимание уделено органическим циклическим пероксидам, которые подразделяются на диоксираны (1), 1,2-диоксетаны (2), 1,2диоксоланы (3), 1,2,4-триоксоланы (озониды) (4), 1,2-диоксаны (5), 1,2,4триоксаны (6), 1,2,4,5-тетраоксаны (7), 1,2,4,5,7-пентаоксоканы (8), 1,2,4,5,7,8гексаоксананы (**9**) в зависимости от размера цикла и количества атомов кислорода в нем (рисунок 1.1).



Рисунок 1.1 – Структуры рассмотренных циклических пероксидов 1–9

# 1.1 Геометрическое строение циклических пероксидов в кристаллическом состоянии

В настоящее время Кембриджская база кристаллографических данных включает в себя 1465 примеров синтетических и природных соединений с перекисной группой, а также многокомпонентных кристаллов, включающих перекись водорода [8] (*CSD*, Release 2020.0).

Диоксиран – это простейший пероксид, являющийся первым членом гомологического ряда циклических пероксидов (рисунок 1.1). Длина О–О связи в нем составляет 1.503 Å [9]. В трехчленном цикле орбитали неподеленных электронных пар ориентированы относительно друг друга таким образом, что это соответствует нулевому торсионному углу в линейных пероксидах. Следовательно, молекула диоксирана дестабилизирована на величину, равную сумме энергии напряжения цикла и высоты *цис*-барьера, что обуславливает низкую термическую стабильность диоксиранов. Оба фактора способствуют удлинению связи О–О диоксирана ( $\geq 1.5$ Å) [7].

1,2-Диоксетаны представляют собой достаточно большой класс четырехчленных циклических пероксидов (рисунок 1.2).



Рисунок 1.2 – Замещенные 1,2-диоксетаны

Как и для циклобутанов [10], для данного класса характерны две конформации четырехчленного цикла – плоская и складлачатая (рисунок 1.3). В ряде работ содержится описание метода получения и приведены краткие характеристики этих молекул в конденсированном состоянии [11–13].



Рисунок 1.3 – Плоская (**a**) и складчатая (**б**) конформации 1,2-диоксетанового цикла. Атомы кислорода обозначены красным цветом, атомы углерода – желтым и атомы водорода – синим (в электронном виде диссертации)

Четырехчленный цикл органических диоксетанов имеет возможность «скручивания», обеспечивающего некоторое уменьшение отталкивания неподеленных пар электронов между атомами кислорода пероксидного мостика. Структурные исследования 1,2-диоксетанов с различными заместителями и квантово-химические *ab initio* расчеты дают значения торсионного угла в

интервале 0-22°. Величина угла не связана со стабильностью диоксетана. Угол скручивания достигает значительной величины в стерически затрудненных диоксетанах, например в адаманталиденадамантан-1,2-диоксетане [7]. Данное соединение медленно разлагается до адамантанона при комнатной температуре. Впервые геометрические параметры для него были получены [14] в результате низкотемпературных рентгеноструктурных исследований. Длины О–О и С–О связей составляют 1.491(2) Å и 1.475(2) Å, соответственно.

Следующим членом гомологического ряда являются диоксоланы, которые представляют собой пятичленный цикл, содержащий пероксидную СВЯЗЬ (рисунок 1.1). Внимание большинства авторов, изучающих данные соединения, уделено параметрам пероксидной связи. Nipuni-Dhanesha H. Gamage и др. [15] на 10 соединений, примере пероксидных полученных основе 3.6на ди(гидроперокси)-1,2-диоксановых, 2-гидрокси-6-гидроперокси-1,2-диоксановых, 3,5-ди(гидроперокси)-1,2-диоксолановых И 3-гидрокси-5-гидроперокси-1,2диоксолановых скелетов (рисунок 1.4, а-в) выявили, что длина О-О связи в цикле в соединениях с син-заместителями чуть больше по сравнению с остальными производными (1.4956(9) и 1.4930(2) Å), где заместители *анти*-ориентированы (О-О связи меняются от 1.4613(8) до 1.4783(6) Å). Данный факт объясняется влиянием заместителей, приводящих к искажению диоксоланового пятичленного цикла.



Рисунок 1.4 – Примеры 3-гидрокси-5-гидроперокси-1,2-диоксолановых (а), 3,5-ди(гидроперокси)-1,2-диоксолановых (б) и 3,6-ди(гидроперокси)-1,2диоксановых (в) скелетов

В бициклических диоксоланах длина пероксидной связи составляет 1.513(5) Å, что, по мнению авторов работы, является типичным значением для подобных жестких систем [16]. Показано, что молекулы в кристаллах связаны между собой преимущественно за счет водородных связей. Следует отметить, что полученные 3,5-диэтил-5-гидроперокси-1,2-диоксолан-3-ол и 3,5-диметил-5-гидроперокси-1,2-диоксолан-3-ол и 3,5-диметил-5-гидроперокси-1,2-диоксолан-3-ол и трению по сравнению с триацетонтрипероксидом [15].

Шестичленный цикл с пероксидным фрагментом в структуре 1,2диоксановых производных обычно принимает конформацию *кресло* (рисунок 1.5 а) [17–24] благодаря наличию эндо- и экзо-аномерных эффектов [25], но известны примеры, когда цикл принимает *твист*-конформацию (рисунок 1.5 б) [26].



Рисунок 1.5 – Конформации 1,2-диоксанового кольца: *кресло* (**a**), *твист* (**б**), *ванна* (**в**), *полукресло* (**г**)

Следует отметить, что конформация кресло для циклогексана и 1,2-диоксана различаются, что выражено в различии двугранного угла при О–О связи [27]. Данная геометрическая особенность обусловлена вращением вокруг пероксидной связи. На примере двух изомеров *цис-* и *транс-*N-(2-хлорэтил)-тетрагидро-6H,8H-(1,2,4)диоксазино(4,3-с)(1,3,2)оксаазафосфорин-6-амин-6-оксидов показано, что пероксидное кольцо независимо от вида изомерии принимает конформацию *кресло* [28], тогда как в трициклическом (1R\*,6R\*,8R\*)-9,10-диоксатрицикло[6.2.2.01,6] додека-3,11-диен-6-ил гидропероксиде 1,2-диоксановый фрагмент принимает конформацию *ванна* [29]. В бициклическом пероксиде пероксидное кольцо принимает конформацию искаженного *полукресла* (рисунок 1.5 г) [30]. Бициклы, содержащие пероксидную группу, также могут принимать конформацию *ванна* (рисунок 1.5 в) [31]. В отличие от 1,2-диоксановых колец, 1,2-диоксиновое может принимать конформацию искаженной *ванны* (рисунок 1.5 в) [32] или *полукресла* [33] (рисунок 1.5 г).

Длины связей в диоксабициклодиене согласуются с данными, полученными для циклических пероксидов; в частности, длина О-О связи составляет 1.480 Å (1RS,4RS,7RS)-1,4,7-тригидрокси-1,4,7-триметил-6,7-[30], тогда как В дигидроциклопента-[d][1,2]диоксин-5-оне расстояние между атомами кислорода в пероксидной группе меньше, и составляет 1.466 Å, а длина С-О связей остается в пределах стандартных значений [32]. Как указывают Seguchi и Matsumoto [22], геометрические параметры диоксанового фрагмента (связи О-О и С-О, а также О-О-С) согласуются со значениями, приведенными для 1,2,4,5углы тетраоксациклогексана. Так, длина О-О связи составляет 1.478 Å. Однако, длина пероксидной связи в (1R\*,6R\*,8R\*)-9,10-диоксатрицикло[6.2.2.01,6]додека-3,11диен-6-ил гидропероксиде, по мнению Horasan-Kishali и др. [29], является необычно большой вследствие уменьшения электронного отталкивания между одиночными электронными парами в заслоненной конформации. В то же время, в норсесквитерпенового пероксида 9-гидрокси-1.5.5-триметил-1.8структуре эпидиоксиспиро [5.5]декан-2-она длина О-О связи в 1,2-диоксановом цикле составляет 1.462(2) Å [19]. Нетипичная длина пероксидной О–О связи наблюдалась

в стерически затрудненных производных углеводородных бирадикалов Шленка, которая существенно короче, чем предполагаемые для данного вида соединений, и составляла 1.430 Å. При этом, С-О связи несколько длиннее и лежат в диапазоне 1.460-1.470 Å [34]. Также, короткие пероксидные связи характерны для 10,11,14,15-тетраокса-1,8-диазатрицикло-[6.4.4.02"7]гексадекана и 3,8-диметокси-4,5,6,7-дибензо-1,2-диоксациклооктана, где принимают значения равные 1.456(2) [35] и 1.452(2) Å соответственно [36]. Значительное укорочение С-О связи (1.386(6) и 1.364(5) Å) в 6-гидрокси-3-метокси-1,2-диоксане [25] объясняется аномерным эффектом, возникающим в молекуле. При этом длина пероксидной связи лежит в заданных пределах и составляет 1.467(4) Å [25]. В бромсодержащем пероксиде, 8-бром-6,7-диоксабицикло[3.2.1]октане, наблюдается удлинение О-О связи до 1.497(8) Å, что, по мнению Bloodworth [37], вызвано деформацией угла связи, в основном, у бромосодержащего атома углерода. Но для двух других бромсодержащих гомологов (9-бром-7,8-диоксабицикло[4.2.1]нонан и 10-бром-8,9-диоксабицикло-[5.2.1]декан) наблюдается незначительное укорочение пероксидной связи. В другой бициклической системе – 1,4-дифенил-2,3диоксабицикло[2.2.1]гептане – также наблюдается отклонение длин пероксидной и смежных С-О связей в большую сторону от стандартных значений, которое, по мнению Langs [38], обусловлено деформацией связи в бициклической кольцевой иис-копланарностью области С-О-О-С, системе И вынужденной что максимизирует отталкивание одиночной пары между атомами кислорода пероксида.

Для кристаллического строения пероксидов характерны слабые водородные связи. Так, в кристаллах (1R\*,6R\*,8R\*)-9,10-диоксатрицикло [6.2.2.01,6]додека-3,11-диен-6-ил гидропероксида между молекулами формируются слабые H-связи, образованные атомами углерода и атомом кислорода гидропероксидной группы (С...О 3.405 Å) [29]. Образованию сильных связей, вероятно, способствует наличие сильных донорно-акцепторных заместителей, как в случае 9-гидрокси-1,5,5триметил-1,8-эпидиоксиспиро[5.5]декан-2-она, где карбонильные и гидроксильные заместители в структуре благоприятствуют формированию трехцентровых циклических межмолекулярных связей О-Н...(О, О') за счет взаимодействия акцепторных пероксидного и карбонильного кислородных атомов протоном ОН-группы [19]. Кристаллическая структура 17-С донорным ацетоксимулиновой кислоты стабилизирована за счет межмолекулярных О-Н...О и С-Н...О связей, в которых принимают участие атомы пероксида [39]. Для кристаллов третбутил-N-(3,6-дигидро-1,2-диоксин-4-ил метил) карбамата также характерно образование сильных N-H...О и слабых С-H...О водородных связей только за счет атомов заместителя, тогда как атомы кислорода пероксидной группы не участвуют в образовании межмолекулярных связей [33]. Атомы кислорода пероксидной группы участвуют в стабилизации молекулярной структуры благодаря формированию внутримолекулярных связей, как в случае (4R)-5-ено-4,7-эпидиокси-3,7-О-метил-1,2-О-(S)-трихлорэтилиден-5,6,8-тридеокси-α-d-трео-1,4-фурано-4,7-диул-октозы за счет С-Н...О контактов [40]. В отличие от кристаллов ранее рассмотренных соединений, супрамолекулярная архитектура 5бромспиро[1,2-диоксан-4,4'-трицикло[4.3.1.13,8]ундекан]-3'-ола представлена спиралевидными цепями, образованными С-Н...О связями, где акцептором является атом кислорода пероксидной группы [24]. Аналогичным образом, атомы кислорода пероксидной группы принимают участие в стабилизации молекулярных димеров в кристаллах 9,10-дифенил-9,10-эпидиоксиантрацена за счет образования С-Н...О взаимодействий [41]. Таким образом, как атомы кислорода пероксидного цикла, так и атомы его заместителей могут участвовать в формировании межмолекулярных взаимодействий.

Озониды (1,2,4-триоксоланы) представляют собой особый класс соединений, содержащих пятичленный цикл с пероксидной группой и атомом кислорода. Подавляющее большинство озонидов имеет конформацию *полукресло*, *конверт* [42–46] или его искаженную форму [47; 48]. Например, в структуре *эндо,эндо*изомера диозонида (рисунок 1.6) триоксолановые кольца имеют конформацию слегка *искаженного конверта* [49], в то время как в молекулах (Е)-3,5-дихлоро-3,5-бис(хлорметил)-1,2,4-триоксолана [50] и 5-(нафтил)-3-фенил-1,2,4-триоксолан-3-

карбонитрила озонидный цикл принимает форму *полукресла* [51], а в *эндо,эндо-*2,3дифенилборнан-2,3-озониде – *конверта* [44].

В работе Dong и др. [52] было установлено, что в бициклическом озониде триоксолановое кольцо принимает конформацию *полукресло*, а в моноциклическом представляет собой *конверт*. McCullough и др. в своей работе получили диоксазолидин, в структуре которого, в отличие от озонида [49], эпоксидная группа заменена на атом азота. Авторами отмечено, что наличие атома азота не влияет на конформацию триоксаланового цикла (слегка искаженный *конверт*) и на длину пероксидной связи [53]. Аналогичное наблюдение было зафиксировано для 1,5-диметил-N-метокси-6,7,8-диоксазобицикло [3.2.1]-октана [54] и метил 3-бензил-5-фенил-3H-1,2,4-диоксазол-3-карбоксилата [55]. Для данной структуры диоксазола авторы отмечают наличие сопряжения между атомом кислорода и фенильным фрагментом, а также с С–N связью, что приводит к укорочению (1.352(2) Å) С–О связи [55].



Рисунок 1.6 – Структура тетрагидро-1,4,4а,5,8,8а-гексаметил-1,4,5,8- диепокси-1H,4H-о-диоксино(4,5-d)-о-диоксина

Для 3-карбометокси-5-анизил-1,2,4-триоксациклопентана, впервые полученного в кристаллическом виде, были установлены длины О–О и С–О связей, которые лежат в диапазоне 1.46–1.48 Å и 1.41–1.43 Å, соответственно [56]. Для большей части имеющихся кристаллических структур озонидов длины О–О и С–О

связей лежат в приведенных выше диапазонах [44; 45; 57; 58]. Однако, в структуре диметил-8,9,10,11-тетраоксатрицикло[5.2.1.1<sup>2,6</sup>]ундекан-4-она длина одной из С-О Å, связей составляет 1.391(14) что несколько короче типичной для триоксоланового цикла [59], а в структуре 1,4-эпокси-4-(4-нитрофенилметил)-1фенил-1Н-2,3-бензодиоксепин-5(4Н)-она она значительно длиннее и составляет 1.473(9) Å [42]. Также следует отметить, что для озонидных циклов характерна асимметрия С-О связей, как, например, в случае 2,2,4,4-тетраметил-1,5-дифенил-6,7,8-триокса-3-тиабицикло[3.2.1]октана [46] и 13-гидрокси-6-метокси-4-метил-4,5-дигидро-1,4-эпокси-1H-антра[2,3-d][1,2]диоксепин-7,12(7H,12H)-диона [58].

В работах Bunnelle [60; 61] показано наличие аномерных эффектов в структурах озонидов. Так, в моноциклическом озониде наблюдается *экзо*-аномерный эффект между триоксолановым кольцом и кислородным заместителем, тогда как в бициклическом он возникает между пероксидной группой и атомом кислорода озонидного и диоксанового фрагментов, соответственно. Наличие данных эффектов подтверждается различиями в длинах С–О связей при аномерном атоме углерода.

Из вышеописанных работ видно, что основное внимание уделяется молекулярному строению озонидов, тогда как субмолекулярный уровень остается практически неописанным. Это обусловлено поиском большинства исследователей корреляции между структурой и реакционной способностью озонидов, что создает основы для направленного дизайна фармакологически активных соединений. Среди множества работ по озонидам была найдена единственная работа, посвященная исследованию кристаллического строения стабильных полициклических озонидов [62]. Авторы отмечают, что большинство полученных ими соединений формируют кристаллы с моноклинной кристаллической решеткой (P2<sub>1</sub>/c), в которых молекулы связаны между собой за счет С-Н...О водородных связей. Вместе с тем, одно из исследуемых соединений кристаллизуется в редко встречающейся пространственной группе R3m, где между молекулами возникают необычные бифуркатные С-Н...О связи.

Необычная структура озонида была получена в работе Ito и соавторов [63] на основе антрацена, в которой кислородный мостик образован тремя последовательно соединенными атомами. Авторы отмечают, что в этой системе длины О–О связей несимметричны, а термическому разложению подвержена только наиболее короткая из них.

Детальное исследование молекулярного строения триоксанов описано в работах Аллена и соавторов [64]. На примере метилового эфира цис-4a,10bдигидро-3,6,10b-триметилнафто[2,1-е][1,2,4]триоксин-3-карбоновой кислоты И иис-4а,7а-дигидро-3,3-диметил-6,7а-дифенил-7Н-циклопента[1,2,4]триоксина установлено, что триоксановый цикл принимает конформацию кресло и твистванна, соответственно. Конформация твист-ванна, по мнению авторов, является результатом геометрических ограничений, накладываемых цис-сопряжением с циклопентановым фрагментом. В аналогичном же соединении триоксановый цикл принимает конформацию кресло [65], как и в большинстве производных триоксана [66–70]. Указанный факт позволил Bernardinelli и соавторам [71] предположить, что конформация *твист-ванна* в ряде случаев, вероятнее всего, является следствием влияния природы заместителей или напряжения в мостиковых бициклических молекулах. Триоксановое кольцо в 3,5,9b-триметил-4а,9b-дигидро-3H,5H-[1,2,4]триоксино[5,6-b]индоле, *цис*-сопряженное с индольной частью молекулы, принимает конформацию кресло, что подтверждает более ранние наблюдения Bernardinelli [72]. В случае 3-бром-4'а, 10'а-дигидроспиро[2.5циклогександиен-1,3'-циклоокта-*as*-триоксин]-4-она 1,2,4-триоксановый цикл, транс-сопряженный с циклооктаном, принимает конформацию кресло [73]. В своей более поздней работе Bernardinelli [74] указывает, что большинство 1,2,4триоксановых колец принимают конформацию кресло, а конформацию ванна очень сложно достичь, если кольца не конденсированы. Попытка получить структуры с необходимой конформацией С помощью разных типов присоединения заместителей привела к неожиданным результатам. Так, 1,2,4-триоксаны со спиросочлененными и с цис-заместителями принимают конформацию твисткресло вместо кресло, а присоединение объемных заместителей в трансположении приводит к конформации конверт вместо ожидаемого кресла [74]. На примере производных циклопентен-1,2,4-триоксана показано, что триоксановые конформации, кольца могут принимать различные что обусловлено конформационной подвижностью *цис*-конденсированных бициклических систем. Данный вывод был подтвержден спектроскопическими исследованиями  $^{1}\mathrm{H}$ ЯМР (низкотемпературные эксперименты), согласно которым В рассматриваемых системах происходит быстрая конформационная инверсия триоксанового кольца [75].

В структурах, где триоксановое кольцо сопряжено с различными фрагментами, пероксидные О–О связи принимают стандартные значения (1.460– 1.480 Å), тогда как С–О имеют широкий диапазон (1.391–1.473 Å), что характерно для триоксанов [74; 75]. В случае спиросочленения 1,2,4-триоксанового цикла с адамантаном длина О–О связи сильно укорочена (1.427 Å) по сравнению с пероксидными связями в структурах с некаркасными заместителями при триоксановом кольце (1.465–1.480 Å) [76].

В работе Ushigoe и др. [77] был получен бициклический 1,2,4,5,7пентаоксакан, В котором два атома кислорода пероксидного кольца разупорядочены, что свидетельствует о заселенности как минимум двух отличающихся конформаций. В то же время в структуре 1,2,4,6,8-пентаоксонана разупорядоченность отсутствует и пероксидное кольцо принимает конформацию твист-ванна. Длина О-О связей в пентаоксонановом кольце не отличается от стандартных величин и составляет 1.469(2) Å. В 1,2,4,6-тетраоксепане длины связей и углы находятся в соответствии со стандартными значениями, а тетраоксепановое кольцо принимает конформацию, близкую к твист-кресло. Длина пероксидной связи 1.462(2) Å находится в допустимом диапазоне (1.460-1.480 Å) по сравнению со стандартными значениями [78].

В 1965 году Groth [79] было сделано краткое сообщение о получении кристаллической формы необычного органического пероксида – 3,6-спиродициклоокталиден-1,2,4,5-тетраокса-циклогексана (рисунок 1.7, а). В последующем указанное соединение было более подробно охарактеризовано в кристаллическом состоянии [80], а также получены и исследованы кристаллы других перекисных соединений [81–83] (рисунок 1.7, б–г).



Рисунок 1.7 – Структуры первых дипероксидов (а–г), полученных в кристаллической форме и изученных методом рентгеноструктурного анализа

Данные работы включали в себя описание геометрических параметров молекулы, а также были подкреплены доказательствами точности расшифровки. Groth [83] была установлена длина пероксидной О–О связи (1.48±0.01 Å) на примере 3,6-дифенил-1,2,4,5-тетраоксациклогексана (рисунок 1.7 г), которая в последующем была подтверждена на примере других соединений с пероксидной связью [84].

Одним из таких примеров является диацетон дипероксид (ДАДП) (рисунок 1.8), структура которого в разные годы была изучена с помощью квантово-химических расчетов [85], спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР) [86] и рентгеноструктурного анализа [87]. Как видно, конформационные особенности этого соединения были изучены в различных агрегатных состояниях. Murray и др. [86] на основании ЯМР эксперимента с варьированием температуры показали, что ДАДП В интерконверсия тетраоксанового кольца из кресла в кресло осуществляется через промежуточную циклогексаноподобную форму. Позднее к таким же выводам пришли House и др. [88]. Хотя пероксид ацетона известен в течение более чем 100 лет, кристаллическая структура данного соединения до сих пор не была описана из-за проблемы двойникования. Gelalcha и др. [87] впервые провели детальный рентгеноструктурный анализ твердотельной структуры указанной молекулы. Также они сравнили молекулярное строение диацетон дипероксида (рисунок 1.8) и его гомолога тетраметил тетратиона, для которых были выявлены разные устойчивые конформации в кристаллическом состоянии.



Рисунок 1.8 – Структуры диацетон дипероксида (ДАДП) и триацетон трипероксида (ТАТП)

Для большинства дипероксидов реализуется конформация *кресло*, как и в случае, например, *транс*-3,6-диметокси-1,2,4,5-тетраоксана, для которого характерны нетипичные (1.413 и 1.399 Å) длины С–О связей. Авторы объясняют это наличием аномерных и *экзо*-аномерных эффектов между метоксигруппой и пероксидным кольцом, которые приводят к укорочению указанных связей по сравнению со стандартными значениями [89]. Следует отметить, что замена одного из атомов кислорода в пероксидном кольце на атом азота не вносит существенных изменений в геометрию цикла и, соответственно, во многом схожа с 1,2,4,5-тетраоксанами [90], как в озонидах (1.477 Å) [53].

Для триацетон трипероксида (рисунок 1.8) было установлено несколько возможных полиморфных модификаций, отличительной особенностью которой является различный способ упаковки молекул, где трипероксидное кольцо имеет относительно большую свободу для формирования различных конформаций [91].

В тетраоксановый кристаллическом состоянии цикл принимает конформацию кресло [88; 92]. В работе Nonami и др. [93] описывается способ получения тетраоксепанов и тетраоксаканов. При этом, в кристаллической форме 1-метил-4-фенил-2,3,5,6-тетраоксоконил гидропероксид, был получен только пероксидное кольцо которого принимает конформацию ванна-кресло. Тетраоксаны, полученные в работе [94], в конденсированном состоянии имеют симметричные конформации – ванна-кресло и кресло, что, вероятно, обусловлено фенилнорборнаном. В сочленением тоже время, спиро-1,2,4,5-С тетраоксациклоалканы принимают асимметричные твист-ванна-кресло конформации [95; 96]. Также известно, что пероксидное кольцо может принимать конформацию твист-ванна, как в случае йод производного тетраоксепана [97]. Интересное наблюдение было сделано относительно общности расположения О-О групп в исходном и целевом пероксиде [95]. Opsenica и др. в своих работах [98-101] пытались получить активные противомалярийные и противораковые препараты на основе спирохолевых тетраоксанов, сочлененных с заместителями различной природы. В указанных работах дается краткая физико-химическая характеристика полученных соединений и скрининг биологической активности. конформация тетраоксанового кольца в кристалле Можно отметить, что изменяется в зависимости от объема заместителя при нем. Так, в случае 1,2,4,5тетраоксана, замещенного двумя стерически объемными остатками холевых кислот, пероксидное кольцо принимает *твист*-конформацию, а при его спиросочленении с холевой кислотой с одной стороны и менее объемным заместителем другой стороны (метилциклогексан [100; 101] и бензамид [99]) – кресло. Вместе с тем, следует отметить, что, несмотря на ряд примеров, встречаются и исключения, когда тетраоксановый цикл при спиросочленении имеет конформацию кресло [102].

### 1.2 Физико-химические свойства и практическая значимость пероксидов

Органические пероксиды, благодаря наличию ряда уникальных физикохимических и биологических свойств, находят широкое применение в химической промышленности, в производстве изделий из пластика и резины, медицине и т.д. В ряде работ ведется поиск корреляции структура-свойство. Так, в работе Adam и др. [103] было установлено, что термическая стабильность зависит только от типа конформации (плоская или складчатая) диоксетанового цикла. В более поздней работе Adam [104], опираясь на данные Baumstarka [105], указывает на влияние величины кольца циклического заместителя на степень складчатости диоксетанового цикла и, предположительно, на его стабильность. Для кольцевых заместителей с нечетным числом атомов в цикле (5 и 7) диоксетановое кольцо принимает более плоскую конформацию и, соответственно, имеет большую энергию термического разложения, тогда как с четным числом (6 и 8) – более складчатую конформацию и меньшую стабильность. Также установлено отсутствие корреляции между длиной пероксидной связи и термической стабильностью соединения. Для бициклических диоксетанов было выявлена зависимость сдвига полос в хемилюминесцентных спектрах от конфигурации заместителей [106–111]. Так, для анти-формы наблюдается смещение полос люминесценции в синюю область, тогда как для син-формы – в красную [108; 109; 112]. Существует гипотеза, согласно которой важную роль в хемилюминесценции при термическом разложении играет водородная связь, как, например, в случае твердой смеси производного диоксетана и N, N'-дифенилмочевины [111]. Также конфигурации показано влияние хиральных центров форму на хемилюминесцентного спектра [106]. Помимо диоксетанов, для некоторых триоксанов, в частности, для 3-изопропил-6,6-диметил-5-(1-нафтиламино)-1,2,4триоксана, отмечена хемилюминесценция [70]. Это объясняется незащищенностью пероксидной связи и, соответственно, беспрепятственному взаимодействию с щелочью, приводящему к возникновению хемилюминесценции.

Для органических пероксидов с двумя и более О-О группами в структуре характерна высокая чувствительность К механическим, термическим, электростатическим и другим воздействиям. Так, диацетон дипероксид и триацетон трипероксид (ТАТП) хорошо известны как чрезвычайно чувствительные к механическим воздействиям взрывчатые вещества (рисунок 1.8). Группе исследователей под руководством Cerna [113], в отличие от других [85], удалось выявить связь между чувствительностью к механическим воздействиям (или изменениям температуры) и структурой. Так, диэтил кетон и триацетон трипероксиды при разложении образуют продукты с различным молекулярным весом, что и объясняет меньшую детонационную способность первого. Для увеличения стабильности и уменьшения чувствительности к ударам диацетон дипероксида получены его со-кристаллы с тригалогенид тринитробензолами Landenberger и другими [114; 115]. Увеличение плотности и стабильности таких кристаллов достигается преимущественно за счет формирования связей кислородгалоген. Не только диацетон дипероксид и триацетон трипероксид обладают чувствительностью к ударам, но также и мостиковые пероксиды, молекулярная и кристаллическая структура которых была детально изучена. К сожалению, вплоть до настоящего времени не показана связь структура-детонационная активность [116]. Пероксиды в связи с их детонационными свойствами могут быть использованы в качестве присадок к дизельному топливу для увеличения их цетанового числа [117].

Таkahashi и соавторами [118] показано, что *транс* валерофеноновые дипероксиды более подвержены разложению под действием света, по сравнению с *цис*-формой, что, объясняется образованием  $\pi$ - $\pi$  контактов между фенильными фрагментами в кристаллах *цис*-изомеров.

### 1.3 Биологическая активность в классе органических пероксидов

В медицине широко известны противомалярийные, противоопухолевые, противошистосомные и другие препараты, полученные на основе пероксидов.

26

1,2-Диоксановые производные проявляют антикоагуляционную активность, как в случае димерного фталида с пероксидным мостиком [119]. Следует отметить, что фталид без пероксидной группы также проявляет схожую активность. В ряду ароматических 1,2-диоксинов и их производных эпоксидов [120] была обнаружена противогрибковая активность против возбудителя рода *Candida*.

1,2-Диоксановые производные, как и большинство пероксидов, подавляют патогенез, вызванный возбудителем малярии *Plasmodium*. Ведется целевая модификация диоксановых производных для увеличения противомалярийной активности. Так, за счет удлинения функционализированной боковой цепи и включения в нее большого числа липофильных ароматических заместителей в ряде противомалярийную производных пероксида удалось увеличить ИХ активность [18]. Синтетически полученные соединения, которые содержат 2,3диоксабицикло[3.3.1] нонановый каркас, близкие по структуре к yingzhaosu A (4E, 3S)-5-[(1S,4S,5S,8R)-4,8-диметил-2,3-диоксабицикло[3.3.1]нонан-4-ил]-2-метилпент-4-ен-2,3-диол) 1.9). (рисунок демонстрируют значительную противомалярийную активность, но в 1.5-2 раза меньшую, чем у артемизинина. Присоединение арильных групп к 2,3-диоксабицикло[3.3.1]нонановому каркасу позволяет получать молекулу халькона при разрушении пероксида, которая ингибирует противомалярийную цистеин протеазу [61]. Другие синтетические аналоги yingzhaosu A оказались гораздо менее эффективны против возбудителей малярии (~ в 12 раз) [31].



Рисунок 1.9 – Структура yingzhaosu A

Полученные в работе [121] пероксиды (+/-)-(6R,9S,9aS)-9а-гидрокси-3,3диметил-3,6,7,8,9,9а-гексагидро-5Н-6,9-метаноциклогепта[с][1,2]диоксин-5-он И (+/-)-(6S,9R,9aS)-9а-гидрокси-3,3-диметил-3,6,9,9а-тетрагидро-5H-6,9метаноциклогепта[с][1,2]диоксин-5-он после присоединения к ним 7-хлор-4аминохинолинового фрагмента более эффективно подавляют патогенез, Plasmodium вызванный falciparum. Данное наблюдение объясняется взаимодействием 7-хлор-4-аминохинолинового фрагмента с гемом путем образования  $\pi$ ... $\pi$  контактов, что позволяет соединению локализоваться вблизи его мишени. Bernat и др. [122] получили ряд диоксанов на основе природных бициклических эндопероксидов (G-фактор) и на их примере показали, что метилирование пероксохемикетальной группы в 10-30 раз увеличивает их противомалярийную активность.

Для производных 1,2-диоксанана характерна умеренная активность против различных клеточных линий рака [123]. В литературе имеются публикации с описанием проявления пролиферативной активности против рака молочной железы и печени [124], а также цитотоксилогической и антивирусной активности [17].

Ряд работ по озонидам посвящен синтезу и краткой характеристике кристаллического строения полученных продуктов [125–132]. Для слабо основных спиро-1,2,4-триоксаланов показаны противомалярийные и биофармацевтические свойства. Так, гуанидин, аминокси- и аминокислотные триоксоланы проявляют противомалярийную активность [133]. Группа исследователей из Медицинского центра Небраски установили взаимосвязь между структурой и активностью для ряда новых 1,2,4-триоксоланов. Триоксоланы, спиросочлененные с адамантаном или циклогексаном, не проявляют противомалярийной активности, тогда как триоксоланы, спиросочлененные с адамантаном с одной стороны и циклогексаном с другой, проявляют активность, сравнимую с артемизинином. По мнению авторов, это объясняется благоприятным балансом между стерическим заслонением и доступностью пероксидной связи. Также авторами отмечено, что непероксидные 1,3-диоксолан изостеры были неактивными, что подтверждает ключевую роль

28

пероксидной связи в связывании с атомом железа малярийного плазмодия [134]. установлено, Дополнительно было что спироадамантановые фрагменты, замещенные гидроксогруппами, проявляют большую биологическую активность по сравнению с незамещенными спироадамантанами благодаря стерическому препятствию, которое обеспечивается карбинолами, мостиковыми предотвращающему эффективные реакции алкилирования спироадамантанзамещенных вторичных карбоцентрированных радикалов при реакции озонида с атомом железа (II) в клетках паразита [135].

Следует отметить, что пространственное строение также играет важную роль в проявлении реакционной способности. В частности, вариация длины диаминоалкильного фрагмента в триоксановых производных между триоксаном и 4-аминохинолиновыми остатками влияет на степень противомалярийной активности [136]. Одной из причин, вызывающих изменение реакционной способности пероксидов, является стерическая затрудненность, как, например, в случае диспиро-1,2,4,5-тетраоксановых производных [137].

Различные модификации перекисных соединений направлены на улучшение их антималярийной активности. Было отмечено, что введение спироадамантановых мотивов в алкилиден-1,2,4-триоксаны приводит к увеличению противомалярийной активности in vitro [69]. Присоединение арильных производных к акрилат-1,2,4триоксанам приводит к низкой активности против возбудителя малярии Plasmodium falciparum, при этом корреляция между длиной пероксидной связи и степенью активности отсутствует [76]. В качестве основных факторов, определяющих противомалярийные свойства, Amewu [138] выделяет доступность и энергию сигма- разрыхляющей орбитали О-О связи. Введение сульфидных групп приводит к увеличению противомалярийной активности [139]. Однако, в полученном ряду соединений активность, близкую к артемизинину, проявили лишь структуры с адаманталиденовым, циклопентильным и цис-бицикло[3.3.0]октан-3,7дионовым заместителями. Как правило, сульфоны имеют более низкую активность с соответствующими сульфидами. Для ПО сравнению винилзамещенных диспиро-1,2,4-триоксанов наблюдалась высокая активность.

Среди амидных производных наибольшую биологическую активность проявили соединения, содержащие в структуре адамантановый фрагмент [140].

Отмечено, ЧТО производные артемизина проявляют также низкую шистосомоидную активность, в результате чего Laurent [141] и соавторы решили скомбинировать препарате 1,2,4-триоксановый В ОДНОМ И пиразиноизохинолиновый фрагменты с целью получить наиболее эффективное средство в борьбе с шистосомозом. Однако, активность не была столь высокой, как предполагалось авторами, вследствие низкой растворимости и, вероятно, видоспецифичности (опыты проводили на мышах). В терапии раковых заболеваний для преодоления хемиорезистентности клеток рака к лекарственным препаратам были получены 1,2,4-триоксаны, которые выступают в качестве ингибиторов глутатион трансферазы, благодаря более высокой аффинности [142].

В ряде работ получен ряд пероксидов с целью поиска высокоэффективных противомалярийных и противоопухолевых препаратов, причем для соединений были получены кристаллы, в которых структура молекул была установлена методом рентгеноструктурного анализа [102; 144–151]. Ряд исследований посвящен изучению противомалярийной активности и структурных факторов, определяющих степень ее выраженности. В частности, в работе Dong и др. [102] показано, что с увеличением полярности в тетраоксановом ряде лабораторная активность против малярийного плазмодия существенно уменьшается. Вместе с тем, перекисные соединения могут также проявлять фото-реактивность.

### 1.4 Заключение по литературному обзору

Класс пероксидов включает в себя обширную группу соединений, содержащих как минимум два последовательно соединенных атома кислорода (пероксидную группу). Следует отметить, что изучение данного класса соединений сопряжено с рядом сложностей, основной из которых является их термическая и механическая нестабильность, что обусловлено наличием реакционноспособной О–О группы. Установление геометрических параметров данной связи стало

возможным благодаря получению ряда соединений с пероксидными связями в кристаллическом состоянии, однако на сегодняшний день в Кембриджской базе структурных данных содержится только 1465 примеров. Длина пероксидной связи варьирует в пределах от 1.45 до 1.49 Å и практически не коррелирует с термической стабильностью соединений. Среди органических пероксидов наиболее распространенной группой являются соединения с одной О-О группой, которые подразделяются между собой в зависимости от размера цикла. Структурные работы по данному классу соединений в литературе в основном направлены на изучение конформации циклов и длин пероксидной связи. Большой интерес представляет практический аспект исследований, в рамках которых исследуются биологические и физико-химические свойства, а также корреляция «структурасвойство» пероксидов. Так, например, для бициклических диоксетанов была найдена корреляция между конфигурацией заместителей и смещением полос в спектрах хемилюминесценции при термическом разложении диоксетанов. Следует отметить широкий спектр активности пероксидных соединений, что позволяет использовать их в борьбе с малярией, раковыми заболеваниями, в качестве флюоресцентных меток, присадок к дизельному топливу и т.д. Среди всех представителей органических циклических пероксидов особый интерес представляют тетраоксаны. Они проявляют пролиферативную И противомалярийную активности, последняя из которых, в частности, зависит от стерического объема заместителей при пероксидном кольце. Однако, недостаточность исследований в направлении «структура-свойство» не позволяет однозначно утверждать, какое из перекисных соединений будет иметь наиболее выраженный характер указанных свойств. Не только молекулярная, но и кристаллическая структура также оказывают существенное влияние на физикохимические свойства. Данный аспект гораздо менее изучен в классе органических пероксидов и включает в себя данные о формируемых слабых и сильных водородных связях преимущественно заместителями при пероксидном фрагменте.

Таким образом, исследование молекулярной и кристаллической структур тетраоксазоканов и тетраоксаспирододекан диаминов является актуальным. Нами

31

предлагается использовать для этого исследования комплексный подход на основе сочетания экспериментальных и теоретических методов с целью детального анализа пероксидов, который будет применен впервые. Еще одной важной задачей является анализ новых ранее неизвестных циклических перекисных соединений, в которых О–О связь связана с атомом азота через углеродный атом. Данные соединения являются уникальными по своей природе, поскольку введение атома азота в цикл с образованием О–О–С–N участков благоприятствует возникновению эндо-аномерных эффектов, которые опосредованно могут влиять на реакционную способность и биологическую активность данных систем.

Целью работы является установление структуры, анализ влияния стереоэлектронных эффектов на конформацию и молекулярную структуру, изучение межмолекулярных взаимодействий в кристаллах ряда производных 1,2,4,5,7-тетраоксазоканов и тетраоксаспирододекан диаминов на монокристаллах рентгеноструктурного анализа, комбинированного методом c квантовохимическими расчетами и анализом электронной структуры в рамках теории Бейдера «Атомы в молекулах».

Для достижения поставленной цели необходимо решение следующих задач:

1. выполнить структурный и конформационный анализ замещенных 1,2,4,5,7-тетраоксазоканов и тетраоксаспирододекан диаминов методом рентгеноструктурного анализа монокристаллов;

2. провести анализ стереоэлектронных взаимодействий в тетраоксановых гетероциклах в тетраоксазоканах и тетраоксаспирододекан диаминах;

3. изучить кристаллическую упаковку и межмолекуряные взаимодействия ряда производных тетраоксазоканов и тетраоксаспирододекан диаминов.

### 2 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Экспериментальная часть работы выполнена на базе приборного парка Центра коллективного пользования «Агидель» при Институте нефтехимии и катализа УФИЦ РАН на автоматическом дифрактометре Xcalibur Gemini Eos (Agilent Technologies, США), оснащенным ССD детектором (при температуре 293 К).

### 2.1 Структуры исследуемых в работе соединений

Исследованные в настоящей работе соединения 1–17 (рисунки 2.1–2.2) были синтезированы в группе к.х.н., с.н.с. Махмудияровой Н.Н лаборатории гетероатомных соединений. Адамантил замещенные циклоаминопероксиды 1-5 были получены в реакции Ad-замещенных пентаоксаканов с первичными аминами, катализируемой Sm(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O [152]. В аналогичных условиях получены циклоалкан (6–9) [153] и ментон (10–13) замещенные циклоаминопероксиды. диамины 14–17 получены Тетраоксаспирододекан В ходе реакции 1,1дигидропероксициклогексана с эквимолярным количеством глиоксаля И первичными ариламинами, катализируемой Sm(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O [154]. Также ими был проведен элементный анализ, установлена молекулярная масса методом массспектрометрии высокого разрешения, а также определены температуры кипения или плавления.

Кристаллы **1–13** были получены после кристаллизации из смеси растворителей петролейный эфир / диэтиловый эфир в соотношении 10:1 при комнатной температуре. Кристаллы для соединений **14–17** были получены из смеси растворителей гексана и Et<sub>2</sub>O в соотношении 10:1 при комнатной температуре.



(1r,3r,5r,7r)-7'-фенилспиро[адамантан-2,3']-[1,2,4,5,7]тетраоксазокан] 1



(1*r*,3*r*,5*r*,7*r*)-7'-(4-фторфенил)спиро[адамантан-2,3']- (1*r*,3*r*,5*r*,7*r*)-7'-(4-хлорфенил)спиро[адамантан-2,3']-[1,2,4,5,7]тетраоксазокан] 3



(1r,3r,5r,7r)-7'-(2-метоксифенил)спиро[адамантан-2,3']-[1,2,4,5,7]тетраоксазокан] 5



11-(4-фторфенил)-8,9,13,14-тетраокса-11-азаспиро[6.7]тетрадекан 7



2-{7,8,12,13-тетраокса-10-азаспиро[5.7] тридекан-10-ил}уксусная кислота 9

Рисунок 2.1 – Структурные формулы спиро-адамантановых и спироциклоалкановых производных тераоксазоканов 1-9 с названиями по номенклатуре ИЮПАК



(1r,3r,5r,7r)-7'-(р-толил)спиро[адамантан-2,3']-[1,2,4,5,7]тетраоксазокан] 2



[1,2,4,5,7]тетраоксазокан] 4



10-(4-фторфенил)-7,8,12,13-тетраокса-10-азаспиро[5.7]тридекан 6

4-(4-фторфенил)-1,2,6,7-тетраокса-4-азаспиро[7.7]пентадекан 8



10-(4-фторфения)-1-изопропия-4-метия-7,8,12,13-тетраокса-10-азаспиро[5.7]тридекан 10 7,8,12,13-тетраокса-10-азаспиро[5.7]тридекан 11



10-(3-хлорфения)-1-изопропия-4-метия-7,8,12,13-тетраокса-10-азаспиро[5.7]тридекан 12



10-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-метил-



1-изопропил-4-метил-10-(4-метилизоксазол-3-ил)-7,8,12,13-тетраокса-10-азаспиро[5.7]тридекан 13



[5.6]додекан-9,10-диамин 14

*N*<sup>9</sup>,*N*<sup>10</sup>-*бис*(4-хлорфенил)-7,8,11,12-тетраоксаспиро *N*<sup>9</sup>,*N*<sup>10</sup>-*бис*(2-фторфенил)-7,8,11,12-тетраоксаспиро [5.6]додекан-9,10-диамин 15





*N*<sup>9</sup>,*N*<sup>10</sup>-*бис*(4-фторфенил)-7,8,11,12-тетраоксаспиро *N*<sup>9</sup>,*N*<sup>10</sup>-*бис*(4-бромфенил)-7,8,11,12-тетраоксаспиро [5.6]додекан-9,10-диамин 16

[5.6]додекан-9,10-диамин 17

Рисунок 2.2 - Структурные формулы ментоновых и галогенфенильных производных тераоксазоканов 10-13 и 7,8,11,12-тетраоксаспирододекан диаминов 14–17. Названия приведены в соответствии с номенклатурой ИЮПАК

### 2.2 Методика и результаты дифрактометрического исследования

Монокристальные эксперименты выполнены на автоматическом четырехкружном дифрактометре Agilent Xcalibur (Eos, Gemini). Мо-Ка.  $\lambda = 0.71073$  Å, оснащенным CCD детектором и низкотемпературной приставкой Oxford Cryosystems Cobra при комнатной температуре 293–303 К. Сбор отражений и уточнение параметров элементарной ячейки осуществлены с помощью программы CrysAlisPro Oxford Diffraction Ltd [155]. Структуры расшифрованы прямым методом по программе SHELXT [156] и уточнены полноматричным методом наименьших квадратов по программе SHELXL [157] в анизотропном приближении для неводородных атомов. Все атомы водорода соединений 1–17, связанные с атомами углерода, были помещены в вычисленные положения в соответствии со стереохимическими критериями (с ограничениями по расстоянию  $CH_{aDOM} = 0.93$  Å,  $CH_2 = 0.97$  Å и CH = 0.98 Å с Uiso(H) = 1.2Ueq) и уточнены по схеме наездника. Атомы водорода, связанные с атомами азота в структурах 14–17, локализованы из разностного ряда электронной плотности (по карте Фурье) и уточнены изотропно.

Анализ полученных структур и рисунки выполнены с помощью программы Mercury 4.0 [158]. Основные кристаллографические данные, параметры рентгенодифракционных экспериментов и уточнения кристаллических структур соединений представлены таблицах 2.1-2.4.Полученные для В кристаллографические данные семнадцати депонированы структур В Кембриджской базе данных (номера ССDС: 1 – 1831156, 2 – 1531631, 3 – 1531630, **4** - 1573317, **5** - 1531629, **6** - 1585916, **7** - 1061801, **8** - 1575318, **9** - 2041861, **10** -1823093, 11 - 1823096, 12 - 1823097, 13 - 1952562, 14 - 1981916, 15 - 1981917,**16** – 1981918, **17** – 1905341).
Соединение	1	2	3	4	5
Т, К	293	293	293	293	293
Брутто формула	C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>4</sub>	$C_{18}H_{22}FNO_4$	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> ClNO <sub>4</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>5</sub>
Молекулярная масса	317.37	331.40	335.37	351.82	347.40
Сингония	ромбическая	моноклинная	ромбическая	моноклинная	моноклинная
Пространственная группа	Pna2 <sub>1</sub>	$P2_1/c$	Pna2 <sub>1</sub>	$P2_1/c$	$P2_1/c$
a/Å	12.735(3)	20.1904(17)	12.6307(9)	20.184(4)	12.4037(10)
b/Å	6.5866(9)	6.6711(4)	6.6410(5)	6.6789(7)	14.5530(17)
c/Å	18.883(3)	12.9057(9)	19.1592(14)	12.7848(16)	9.9903(8)
a/o	90	90	90	90	90
β/°	90	106.432(8)	90	104.567(16)	103.023(8)
γ/°	90	90	90	90	90
Объем, Å <sup>3</sup>	1583.9(5)	1667.3(2)	1607.1(2)	1668.1(4)	1757.0(3)
Z	4	4	4	4	4
<b>ρ</b> <sub>расч</sub> ,мг/мм <sup>3</sup>	1.331	1.320	1.386	1.401	1.313
F(000)	680.0	712.0	712.0	744.0	744.0
2 <sub>Omax</sub>	58.328	58.222	58.414	58.288	58.6
Число измеренных отражений	4570	7390	10042	7580	8787
Число независимых отражений (R <sub>int</sub> )	2359 (0.0358)	3809 (0.0312)	3765 (0.0277)	3891 (0.0543)	4041 (0.0413)
$\mathbf{R}_{1}\left[\mathbf{I} \ge 2\sigma\left(\mathbf{I}\right)\right]$	0.0490	0.0972	0.0399	0.0916	0.0766
wR <sub>2</sub>	0.1276	0.2420	0.0771	0.1804	0.1904
Остаточная электронная плотность, е Å <sup>-3</sup>	0.16/-0.20	0.40/-0.30	0.13/-0.16	0.25/-0.20	0.44/-0.26

# Таблица 2.2 – Кристаллографические данные и детали уточнения структур 6–9

Соединение	6	7	8	9
Т, К	293	293	293	293
Брутто формула	$C_{14}H_{18}FNO_4$	C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> FNO <sub>4</sub>	$C_{16}H_{22}FNO_4$	$C_{10}H_{17}NO_{6}$
Молекулярная масса	283.29	297.32	311.35	247.25
Сингония	ромбическая	моноклинная	моноклинная	триклинная
Пространственная группа	Pbca	Cc	$P2_1/n$	P-1
a/Å	12.4485(6)	5.7993(5)	5.6520(4)	6.3428(5)
b/Å	10.2927(6)	25.037(3)	26.493(3)	10.3466(13)
c/Å	21.8055(10)	10.1500(11)	10.4717(10)	19.0468(15)
a/°	90	90	90	78.754(9)
β/°	90	100.329(11)	100.108(8)	82.207(6)
γ/°	90	90	90	77.034(8)
Объем, Å <sup>3</sup>	2793.9(2)	1449.9(3)	1543.7(2)	1189.2(2)
Z	8	4	4	4
р <sub>расч</sub> ,мг/мм <sup>3</sup>	1.347	1.362	1.340	1.381
F(000)	1200.0	632.0	664.0	528.0
2 <sub>Omax</sub>	58.058	61.868	58.32	58.268
Число измеренных отражений	14961	5439	6821	9778
Число независимых отражений (R <sub>int</sub> )	3246 (0.0522)	2662 (0.0214)	3560 (0.0221)	5453 (0.0536)
$R_1 [I \ge 2\sigma (I)]$	0.0939	0.0372	0.0482	0.0975
wR <sub>2</sub>	0.2196	0.0940	0.1292	0.2646
Остаточная электронная плотность, е Å <sup>-3</sup>	0.58/-0.17	0.21/-0.14	0.27/-0.25	0.35/-0.25

Соединение	10	11	12	13
Т, К	293	293	293	293
Брутто формула	C <sub>18</sub> H <sub>26</sub> FNO <sub>4</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>26</sub> ClNO <sub>4</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>26</sub> ClNO <sub>4</sub>	$C_{16}H_{26}N_2O_5$
Молекулярная масса	339.40	355.85	355.85	326.39
Сингония	моноклинная	моноклинная	моноклинная	моноклинная
Пространственная группа	P21	P21	P21	P21
a/Å	12.8989(17)	11.5582(8)	12.146(2)	6.3859(8)
b/Å	5.8609(5)	6.0006(3)	6.0004(7)	8.1389(8)
c/Å	13.5007(19)	27.226(2)	14.022(3)	16.238(3)
α/°	90	90	90	90
β/°	116.417(17)	101.111(7)	112.03(2)	99.013(13)
γ/°	90	90	90	90
Объем, Å <sup>3</sup>	914.1(2)	1852.9(2)	947.3(3)	833.53(19)
Z	2	4	2	2
ρ <sub>расч</sub> ,мг/мм <sup>3</sup>	1.233	1.276	1.248	1.301
F(000)	364.0	760.0	380.0	352.0
2 <sub>Omax</sub>	58.248	58.502	57.932	57.834
Число измеренных отражений	4719	9047	4826	9712
Число независимых отражений (R <sub>int</sub> )	3264 (0.0263)	6850 (0.0226)	3613 (0.0320)	3831 (0.0546)
$\mathbf{R}_{1}\left[\mathbf{I} \ge 2\sigma\left(\mathbf{I}\right)\right]$	0.0471	0.0583	0.0675	0.0859
wR <sub>2</sub>	0.0926	0.1374	0.1746	0.2216
Остаточная электронная плотность, е Å <sup>-3</sup>	0.27/-0.40	0.23/-0.33	0.21/-0.25	0.56/-0.30
Флек параметр	0.1(8)	-0.02(6)	0.05(12)	0.2(10)

Таблица 2.3 – Кристаллографические данные и детали уточнения структур 10–13

## Таблица 2.4 – Кристаллографические данные и детали уточнения структур 14–17

Соединение	14	15	16	17
Т, К	293	293	293	293
Брутто формула	$C_{20}H_{22}Cl_2N_2O_4\\$	$C_{20}H_{22}F_2N_2O_4$	$C_{20}H_{22}F_2N_2O_4\\$	$C_{20}H_{22}Br_2N_2O_4$
Молекулярная масса	425.30	392.40	392.40	514.20
Сингония	моноклинная	моноклинная	моноклинная	моноклинная
Пространственная группа	$P2_1/n$	P21/c	$P2_1/n$	P2 <sub>1</sub> /n
a/Å	10.550(3)	18.9061(6)	12.9687(13)	10.6640(6)
b/Å	9.4988(15)	11.4711(4)	10.0294(8)	9.4362(6)
c/Å	20.359(3)	8.7831(3)	14.5182(15)	20.7558(11)
a/°	90	90	90	90
β/°	99.44(2)	99.134(3)	100.068(10)	97.997(5)
γ/°	90	90	90	90
Объем, Å <sup>3</sup>	2012.7(8)	1880.66(11)	1859.3(3)	2068.3(2)
Z	4	4	4	4
р <sub>расч</sub> ,мг/мм <sup>3</sup>	1.404	1.386	1.402	1.651
F(000)	888.0	824.0	824.0	1032.0
2 <sub>0<sub>max</sub></sub>	58.552	58.302	58.232	58.354
Число измеренных отражений	10988	9078	9607	9852
Число независимых отражений (R <sub>int</sub> )	4094 (0.1469)	4395 (0.0159)	4313 (0.0505)	4798 (0.0523)
$R_1 [I \ge 2\sigma (I)]$	0.0856	0.0547	0.0825	0.0750
wR2	0.1450	0.1352	0.2015	0.1315
Остаточная электронная плотность, е Å <sup>-3</sup>	0.40/-0.22	0.22/-0.18	0.67/-0.33	0.50/-0.63

#### 2.3 Квантово-химические расчеты

Оптимизация геометрии, расчеты частот колебаний и натуральных связевых орбиталей (NBO) изолированных молекул 1–17 проводились в газовой фазе при помощи программного пакета Gaussian 09 [159] в рамках теории функционала плотности с использованием функционала B3LYP и базисного набора 6-31G(d,p). Для расчета профилей барьеров вращения был использован тот же программный пакет и тот же метод. В качестве исходных структур использованы данные, полученные при помощи РСА. При получении файлов волновой функции проводилась оптимизация положения атомов водорода, а положения неводородных атомов были зафиксированы. Моделирование интерконверсии осуществляли тетраоксазоканового кольца путем сканирования внутрициклических торсионных углов N-C-O-O, O-O-C-O, O-C-N-C, C-O-O-C в пределах от 0 до 360°. Значения потенциальных барьеров найдены с помощью процедуры поиска переходных состояний в рамках программного обеспечения Gaussian09. Принадлежность стационарных точек поверхностей потенциальной энергии (ППЭ) к переходным состояниям определяли по наличию одной мнимой частоты в соответствующем гессиане, а к минимумам – их отсутствием.

#### 2.4 Теоретические расчеты в рамках теории Р. Бэйдера «Атомы в молекулах»

Топологический анализ электронной плотности в критических точках (3,-1) выполнялся с использованием программы AIMAll [160] в рамках теории Бейдера «Атомы в молекулах» [161] как для отдельных молекул, так и для димерных пар. Координаты атомов соединений **1–17** были получены после процедуры уточнения, проведенной на основании рентгеноструктурных данных. Димерные пары строились в программе Mercury [158], исходя из предположения, что длина межмолекулярных контактов меньше суммы ван-дер-ваальсовых радиусов взаимодействующих атомов. Wfn-файлы, являющиеся входными для AIM расчетов, были получены в программе Gaussian09 по окончании процедуры оптимизации геометрических параметров с учетом процедуры «заморозки»

координат неводородных атомов. Энергия межмолекулярных взаимодействий рассчитывалась с использованием уравнения Эспинозы-Лекомта [162], основываясь на значениях плотности потенциальной энергии в критических точках (3,-1):  $E_{\rm HB} = \frac{1}{2} V(r_{\rm cp})$ .

## 2.5 Теоретические расчеты по методу CLP-PIXEL

Расчеты энергии решетки были произведены с использованием PIXEL-CLP метода с помощью пакета программ Coulomb – London – Pauli (CLP) [163]. CLP-PIXEL – это теоретический подход для оценки потенциальной межмолекулярной энергии при условии, что она может быть подразделена на кулоновский, поляризационный, дисперсионный и отталкивающий (репульсионный) вклады. Для молекулярных структур, полученных с помощью рентгеноструктурного анализа, координаты атомов извлекаются из cif файла. Позиции атомов водорода Их определяются образом. следующим рентгеновское расположение отбрасывается, вместо ЭТОГО ОНИ располагаются согласно стандартным геометрическим правилам. Распознавание элементов и присвоение типов и координат атомов водорода основано на стандартных длинах связей в молекулах. Учитывая важность позиции атомов водорода в расчетах энергии кристаллов, эта перенормировка является неотъемлемой частью параметризации и, поэтому, обязательна. Точная электронная плотность вокруг молекулы рассчитывается на уровне теории MP2/6-31G(d,p) с помощью программы Gaussian09. Для каждого взаимодействия, помимо вычисления полной энергии, производится разбиение на кулоновскую, поляризационную, дисперсионную и репульсионную составляющие. В ряде исследований установлено, что результаты, полученные с помощью вычислений с использованием PIXEL подхода, сопоставимы с данными, рассчитанными с помощью MP2 и DFT-D квантово-механических расчетов [164-167].

## 3 РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Данная глава диссертационного исследования посвящена исследованию 1,2,4,5,7-тетраоксазоканов пространственного строения ряда новых И тетраоксаспирододекан диаминов. Согласно данным спектрального анализа [153], соединения 1–17 в растворах представлены несколькими конформационными изомерами, которые в силу ряда причин довольно сложно идентифицировать, в связи с чем единственным методом для установления энергетически наиболее выгодного конформера рентгеноструктурный является анализ. Рентгеноструктурные исследования дополнены квантово-химическими расчетами и топологическим анализом электронной плотности в рамках теории Бейдера «Атомы в молекулах», что в совокупности позволило изучить пространственное строение, стереоэлектронные эффекты и кристаллическую структуру новых фармакологически перспективных соединений.

## 3.1 Структурные особенности ряда производных 1,2,4,5,7-тетраоксазоканов

### 3.1.1 Молекулярная структура производных 1,2,4,5,7-тетраоксазоканов

С целью установить факторы, влияющие на конформацию тетраоксазоканового цикла, изучен ряд производных 1,2,4,5,7-тетраоксазоканов (рисунки 2.1 и 2.2).

Показано, что кристаллы 1 и 3, 2 и 4, 10 и 12, 14 и 17 являются изоструктурными. Установлено, что N-арильный заместитель в структурах 1–8 и 10–13 занимает псевдоаксиальное положение относительно средней плоскости тетраоксазоканового цикла (рисунок 3.1). Сумма валентных углов при атоме азота составляет от 354.32 до 357.94°. Проекции Ньюмена, построенные вдоль N–C(Ph) связей, показывают сопряжение неподеленной электронной пары атома азота с  $\pi$ -системой ароматического кольца в соединениях 1–4, 6–8 и 11–13. Согласно литературным данным, восьмичленный карбоцикл может принимать несколько

конформаций: ванна-кресло, твист-кресло-кресло, корона, твист-ванна-кресло, кресло-кресло и ванна-ванна [168].



Рисунок 3.1 – Молекулярная структура спироадамантан 1–5, спироциклоалкан 6–9 и спироментон 10–13 тетраоксазоканов. 9' и 9'' – одновременно наблюдаемые конформеры в кристалле 9. Атомы представлены эллипсоидами тепловых колебаний (*p* = 30 %)

С помощью рентгеноструктурного анализа производных ряда тетраоксазокана 1–13 были установлены три типа конформаций пероксидного цикла, характерных для данной группы соединений. Так, тетраоксазокановый цикл в соединениях с адамантановыми и циклоалкановыми заместителями (1-8) принимает конформацию твист-ванна-кресло (рисунок 3.1), в то время как в структурах со спироментоновыми заместителями (10-13) обнаружены две конформации в зависимости от природы заместителя при атоме азота – креслокресло (рисунок 3.1) и ванна-кресло (рисунок 3.1). Следует отметить, что в наблюдается разупорядоченность тетраоксазоканового цикла, структуре 9 реализующаяся в виде сосуществования двух изомеров (кресло-кресло и твист*ванна-кресло*), в которых тетраоксазокановые циклы имеют общие O1, O2, C3, N4, C5 и C8 атомы (рисунок 3.1). Подобных азапероксидных циклов в Кембриджской базе данных не обнаружено (*CSD*, Release 2020.0), но имеются структурные данные для 1,2,6,7-тетраоксаспиро[7.11]нонадекан-3-она, восьмичленное пероксидное кольцо которого имеет *твист-ванна-кресло* конформацию [95; 96].

С целью количественно охарактеризовать конформации гетероциклов был применен метод Кремера-Попла [169], согласно которому конформация циклов любого размера характеризуется параметрами складчатости. Полученные с помощью данного метода амплитуды складчатости (Q) гетероциклов 1-4, то есть степень отклонения атомов цикла от его средней плоскости, изменяются в пределах от 1.191 до 1.198 А. В спироадамантан тетраоксазокане с метоксифенильным заместителем конформация восьмичленного перосидного кольца сохраняется прежней (твист-ванна-кресло), но при этом амплитуда складчатости меньше и равна 1.154(2) Å. Несмотря на то, что в спироциклических тетраоксазоканах 6, 7 и 8 также реализуется конформация *твист-ванна-кресло*, амплитуда складчатости для них составляет 1.183(4), 1.214(2) и 1.2173(18) Å, соответственно. Как было указано выше, в кристаллах 9 реализуются два изомера, тетраоксазокановый цикл одного из которых (кресло-кресло конформер) имеет амплитуду складчатости 0.945(3) Å, а второй (*твист-ванна-кресло* конформер) – 1.137(4) Å. В спироментон тетраоксазокановых производных в зависимости от заместителя реализуются конформации кресло-кресло (10-12) и ванна-кресло (13). Амплитуда складчатости тетраоксазоканового цикла в конформации кресло-кресло (структуры 10–12) лежит в узком диапазоне от 0.885 до 0.895 Å, тогда как в конформации ванна-кресло (**13**) – 1.277(3) Å.

Таким образом, показано тонкое влияние заместителей при атоме азота и спироуглеродном атоме на геометрию тетраоксазоканового цикла. Более подробно изучены длины связей и углы между ними в тетраоксазокановом цикле. В работе [170] указано, что для перекисных соединений характерен «*d*-эффект». Суть данного явления заключается в отклонении углов между связями О–С–Х при атоме углерода, присоединенного к пероксидной группе, от тетраэдрического значения

109.5°. Данное явление характерно для исследуемых нами пероксидов 1–13 (таблица 3.1).

	N4-C3-O2	О2-С3-Н3а	O2–C3–H3b	N4-C5-O6	O6–C5–H5a	O6C5H5b
1	115.2(3)	110.0(3)	103.0(3)	116.3(4)	99.0(3)	112.0(4)
2	117.1(3)	108.0(4)	108.1(3)	115.4(3)	108.3(3)	108.4(4)
3	114.8(3)	99.8(16)	108.0(2)	115.1(2)	107.5(16)	101.2(15)
4	115.3(4)	108.5(5)	108.5(4)	114.5(4)	108.6(4)	108.6(5)
5	116.2(2)	105.5(17)	100.0(3)	114.8(2)	99.4(17)	111.2(19)
6	116.7(4)	108.1(4)	108.1(4)	115.0(3)	108.5(3)	108.6(3)
7	117.0(2)	104.2(19)	104.0(3)	115.1(2)	102.0(2)	111.0(3)
8	117.52(18)	106.6(15)	99.7(14)	115.0(2)	109.6(18)	98.4(16)
				117.1(3) /	108.0(5) /	108.0(4) /
0	114.1(4) /	108.7(3) /	108.7(4) /	121.2(7)	107.0(6)	107.0(9)
9	114.7(4)	108.6(4)	108.6(3)	110.4(6) /	109.6(6) /	109.6(7) /
				101.1(9)	111.6(11)	111.5(10)
10	113.85(4)	108.79(4)	108.79(4)	115.11(4)	108.49(6)	108.49(5)
11	114.2(4) /	99(4) /	112(3) /	114.6(4) /	105.0(3) /	110(3) /
11	113.8(4)	108.8(4)	108.8(4)	114.0(4)	108.8(4)	108.9(5)
12	114.2(4)	108.7(8)	108.7(7)	95.3(5)	108.6(7)	108.7(7)
13	113.8(3)	108.8(4)	108.8(4)	115.9(3)	108.5(4)	108.5(4)

Таблица 3.1 – Значения валентных углов при атомах C3 и C5, в °

Так, в соединении 1 угол О2–С3–Н3b меньше тетраэдрического и равен 103.0(3)°, тогда как О2-С3-Н3а и О2-С3-N4 - несколько больше и составляют 110.0(3)° и 115.2(3)°, соответственно. Из литературы известно [7], что за счет стерического отталкивания β-кислородного атома (О<sub>β</sub>) и гош-ориентированных к нему заместителей происходит увеличение валентного угла Х-С-О, тогда как для О<sub>в</sub> и *транс*-ориентированных к нему заместителей наблюдается уменьшение Х-С-О угла. Следовательно, наблюдаемое в нашем случае уменьшение валентного угла O2–C3–H3b объясняется *транс*-ориентацией O<sub>B</sub> относительно H3b, а увеличение O2–C3–H3a и O2–C3–N4 углов – гош-ориентацией O<sub>в</sub> относительно H3a и N4, соответственно. Также причиной «*d*-эффекта» могут быть электронные взаимодействия [7]. Показано [7], что аномальные значения торсионных углов ф С-O-O-X $(\phi \rightarrow 180^{\circ})$ являются следствием специфических невалентных взаимодействий, а при их отсутствии или минимальном эффекте  $\phi = 110^{\circ} \pm 25$ . Значения торсионных С-О-О-Х углов в структурах 1-13 входят в указанный

диапазон (приложение A), что свидетельствует об отсутствии или минимальном эффекте специфических невалентных взаимодействий.

Как упоминалось ранее, Groth на основании рентегноструктрных данных 3,6дифенил-1,2,4,5-тетраоксациклогексана установил, что длина пероксидной связи составляет 1.48±0.01 Å [83]. В случае соединений **1–13** длина пероксидных О–О связей варьирует в широком диапазоне (таблица 3.2).

Связь	1	2	3	4	5	6	7
01–02	1.459(4)	1.459(4)	1.463(3)	1.453(5)	1.446(3)	1.393(6)	1.450(2)
O2–C3	1.440(6)	1.429(4)	1.437(4)	1.430(6)	1.449(4)	1.384(6)	1.468(4)
C3–N4	1.427(6)	1.419(5)	1.422(3)	1.426(7)	1.419(4)	1.419(6)	1.411(4)
N4-C5	1.418(6)	1.417(6)	1.426(4)	1.420(7)	1.419(3)	1.454(5)	1.437(4)
экзоцикл	1.406(5)	1.427(5)	1.411(3)	1.405(5)	1.422(4)	1.409(4)	1.409(3)
C5–O6	1.436(6)	1.428(5)	1.442(4)	1.448(7)	1.439(4)	1.400(5)	1.420(3)
O6–O7	1.461(4)	1.475(3)	1.463(3)	1.469(3)	1.466(3)	1.467(3)	1.474(3)
07–C8	1.425(5)	1.410(5)	1.419(3)	1.414(5)	1.409(3)	1.431(5)	1.430(3)
C8–O1	1.410(4)	1.421(4)	1.421(3)	1.430(6)	1.426(3)	1.450(5)	1.424(3)
ΣΝ4	355.84	355.63	356.03	356.74	356.90	356.70	357.87
Угол поворота	11.7(3)	9.98(19)	15.87(15)	10.6(2)	62.74(13)	24.4(2)	4.01(10)
Связь	8	9	10	11	12	13	
01–02	1.454(2)	1.45364(11)/1.43319(11)	1.460(6)	1.455(5)/1.450(5)	1.455(7)	1.480(4)	
O2–C3	1.477(3)	1.44220(16)/1.43209(12)	1.432(8)	1.427(8) / 1.422(7)	1.441(9)	1.427(5)	
C3-N4	1.408(3)	1.39883(11)/1.40886(18)	1.438(8)	1.422(8) / 1.430(6)	1.415(11)	1.428(5)	
N4-C5	1.434(4)	1.39993(10)/1.41882(10)	1.421(7)	1.405(7) / 1.415(7)	1.423(9)	1.423(6)	
экзоцикл	1.418(3)	1.45603(15)/1.43693(16)	1.430(7)	1.411(7)/1.399(6)	1.407(12)	1.387(6)	
C5–O6	1.436(3)	1.43247(13)/1.43858(12)	1.441(8)	1.426(7)/1.423(7)	1.443(8)	1.440(5)	
06–07	1.476(2)	1.44163(18)/1.44235(11)	1.470(6)	1.459(5) / 1.439(4)	1.470(9)	1.471(4)	
07–C8	1.427(2)	1.51577(12)/1.41982(17)	1.431(5)	1.415(5) / 1.421(4)	1.433(7)	1.422(6)	
C8O1	1.430(3)	1.42209(16)/1.42640(17)	1.431(5)	1.426(5) / 1.430(5)	1.435(6)	1.418(4)	
ΣΝ4	357.90	356.10/353.88	354.52	355.08/354.74	356.17	357.94	
Угол поворота	10.33(8)	-	32.02(2)	11.3(3)/7.4(2)	16.2(3)	15.7(3)	

Таблица 3.2 – Длины связей соединений 1–13, в Å

Гомополярная О–О связь характеризуется истощением электронной плотности в межатомном пространстве, которое характерно для ионных и сильно поляризованных связей [171]. В случае соединений 1–5 и 7–13 электронная плотность в критических точках КТ(3,–1) О–О связей характеризуется относительно низкими по модулю значениями ее лапласиана (таблица 3.3). Исключением является лишь О1–О2 связь в структуре **6**, которая характеризуется

высокими значениями электронной плотности и ее лапласиана среди пероксидных связей соединений 1–13. Также следует отметить, что длина данной связи имеет наименьшее значение (1.393(6) Å). Вероятно, укорочение О-О связи указывает на вовлечение неподеленной электронной пары во взаимодействия с другими орбиталями пероксидной молекулы с переносом электронной плотности на соседние атомы и связи, что уменьшает заселенность несвязывающих орбиталей кислородных соответственно, атомов И, снижает отталкивание между неподеленными электронными парами [7]. В некоторых соединениях (4, 8, 10 и 12) лапласиан электронной плотности О-О связей принимает положительное значение, что позволяет отнести их к межатомным связям промежуточного типа (таблица 3.3). Это также свидетельствует о слабом взаимодействии между атомами кислорода. Эллиптичность в критических точках связи КТ(3,-1) принимает очень маленькие значения, показывающие небольшой вклад π-компоненты в связывании.

соединен	ий <b>1–13</b>					
Связь	$\rho(r)$ , e/au <sup>3</sup>	$-\nabla^2 \rho(r)$ , e/au <sup>5</sup>	3	$\rho(r)$ , e/au <sup>3</sup>	$-\nabla^2 \rho(r)$ , e/au <sup>5</sup>	3
•		1			8	
01–02	0.2737	0.0169	0.0314	0.2758	0.0172	0.0058
06–07	0.2722	0.0187	0.0608	0.2628	-0.0042	0.0482
C3-N4	0.2899	0.9201	0.0398	0.2984	0.9743	0.0308
C5–N4	0.2948	0.9507	0.0372	0.2847	0.8844	0.0150
C3–O2	0.2529	0.5569	0.0737	0.2349	0.4949	0.1356
C5–O6	0.2548	0.5757	0.1430	0.2554	0.5664	0.0882
C801	0.2685	0.5406	0.1407	0.2600	0.5930	0.1114
C8–O7	0.2613	0.5619	0.1484	0.2596	0.5569	0.1396
C18–N4	0.2931	0.9051	0.0670	C16-N4 0.2870	0.8830	0.0865
·		2			9	
01–02	0.2741	0.0216	0.0485	0.2743	0.1144	0.0279
O6–O7	0.2629	0.0129	0.0338	0.2866	0.1343	0.0820
C3–N4	0.2932	0.9388	0.0248	0.3062	1.1289	0.0534
C5-N4	0.2949	0.9571	0.0427	0.3047	1.1177	0.0648
C3–O2	0.2578	0.5722	0.1572	0.2439	0.5759	0.1276
C5–O6	0.2582	0.5416	0.0898	0.2540	0.6470	0.1321
C8–O1	0.2638	0.5658	0.1554	0.2584	0.6473	0.1892
C8–O7	0.2678	0.5311	0.1386	0.2204	0.5099	0.1340
C18–N4	0.2827	0.8568	0.0827	C14–N4 0.2714	0.8194	0.0219
·		3			10	
01–02	0.2715	0.0178	0.0661	0.2656	-0.0101	0.0219
O6–O7	0.2711	0.0094	0.0310	0.2735	0.0128	0.0140
C3–N4	0.2919	0.9320	0.0492	0.2864	0.8959	0.0257
C5-N4	0.2896	0.9199	0.0431	0.2887	0.9125	0.0365
C3–O2	0.2542	0.5674	0.1325	0.2544	0.5620	0.0735
C5–O6	0.2513	0.5501	0.0746	0.2550	0.5706	0.0685

Таблица 3.3 – Топологические параметры электронной плотности в КТ(3,-1) для соединений **1–13** 

Связь	$\rho(r)$ , e/au <sup>3</sup>	$-\nabla^2 \rho(r)$ , e/au <sup>5</sup>	3	$\rho(r)$ , e/au <sup>3</sup>	$-\nabla^2 \rho(r)$ , e/au <sup>5</sup>	3
C8–O1	0.2628	0.5569	0.1575	0.2620	0.5276	0.1458
C8–O7	0.2642	0.5626	0.1348	0.2545	0.5614	0.1289
C18–N4	0.2914	0.9048	0.0862	0.2911	0.9089	0.0857
		4			11	
01–02	0.2775	0.0313	0.0521	0.2758	0.0182	0.0118
06–07	0.2668	-0.0007	0.0329	0.2738	0.0124	0.0197
C3-N4	0.2892	0.9135	0.0215	0.2917	0.9347	0.0452
C5-N4	0.2933	0.9478	0.0407	0.3003	0.9906	0.0452
C3–O2	0.2588	0.5938	0.1530	0.2597	0.5427	0.0877
C5–O6	0.2494	0.5577	0.0692	0.2599	0.5511	0.0785
C8–O1	0.2584	0.5616	0.1509	0.2584	0.5417	0.1420
C8–O7	0.2659	0.5468	0.1396	0.2645	0.5356	0.1443
C18–N4	0.2945	0.9162	0.0795	0.2916	0.9017	0.0750
		5			12	
O1–O2	0.2845	0.0507	0.0667	0.2754	0.0158	0.0118
O6–O7	0.2692	0.0054	0.0370	0.2650	-0.0119	0.0153
C3-N4	0.2934	0.9369	0.0805	0.2949	0.9582	0.0460
C5-N4	0.2921	0.9347	0.0312	0.2911	0.9329	0.0385
C3–O2	0.2474	0.5416	0.1128	0.2522	0.5528	0.0764
C5–O6	0.2514	0.5359	0.0805	0.2516	0.5607	0.0696
C8–O1	0.2597	0.5466	0.1570	0.2545	0.5560	0.1278
C8–O7	0.2702	0.5690	0.1362	0.2561	0.5602	0.1267
C18–N4	0.2871	0.8833	0.0683	0.2943	0.9209	0.0805
		6			13	
01–02	0.3222	0.1452	0.0139	0.2573	0.0619	0.0550
O6–O7	0.2685	0.0105	0.0390	0.2635	0.0830	0.0498
C3-N4	0.2927	0.9308	0.0265	0.2866	0.9809	0.0647
C5-N4	0.2747	0.7992	0.0118	0.2907	1.0025	0.0582
C3–O2	0.2796	0.4665	0.1765	0.2541	0.5902	0.1526
C5–O6	0.2721	0.4876	0.1082	0.2485	0.6356	0.1358
C8–O1	0.2505	0.5726	0.1223	0.2556	0.6574	0.1954
C8–O7	0.2566	0.5458	0.1402	0.2605	0.6306	0.6306
C14–N4	0.2925	0.9055	0.0767	0.3112	1.1941	0.0104
		7				
01–02	0.2783	0.0221	0.0062			
06–07	0.2639	0.0040	0.0461			
C3-N4	0.2972	0.9660	0.0295			
C5-N4	0.2831	0.8713	0.0139			
C3–O2	0.2392	0.5199	0.1369			
C5–O6	0.2623	0.5336	0.1052			
C801	0.2633	0.5955	0.1169			
C8–O7	0.2578	0.5573	0.1307			
C15–N4	0.2917	0.9012	0.0845			

В данных системах длины С–N связей гораздо меньше стандартных (1.47 Å) (таблица 3.2). Так, в структуре 2 разница между экспериментальными и стандарными значениями длин связей составляет 0.051 и 0.053 Å, соответственно, для C3–N4 и C5–N4 связей. В соединении 6 длина C5–N4 связи равна 1.454(5) Å, что больше по сравнению с аналогичными связями в структурах 1–5 и 7–13. В структурах с ароматическим заместителем (1–8, 10–12) длина экзоциклической С–N связи изменяется в диапазоне от 1.405 до 1.427 Å (таблица 3.2). За пределами

этого диапазона находятся длины экзоциклических С-N связей соединений 9 (1.456(2) Å) и **13** (1.387(6) Å). В случае соединения **9** это объясняется отсутствием сопряжения между неподеленной электронной парой атома азота и заместителем, а для соединения 13 – сильным сопряжением  $\pi$ -системы оксазольного фрагмента с неподеленной электронной парой атома азота. Отличительной особенностью С-N связей по сравнению с О-О и С-О является сравнительно большие по модулю значения электронной плотности и ее лапласиана. Так, например, в структуре 13 лапласиан электронной плотности в КТ (3,-1) связей СЗ-N4, N4-C5 и N4-C18 сравним с лапласианом в КТ двойных связей C21=C22 и C18=N19 ( $\nabla^2 \rho(r) = -1.0674$ и -0.7925 e/au<sup>5</sup> соответственно) и составляет -0.9809, -1.0025 и -1.1941 e/au<sup>5</sup>, Необходимо особый соответственно. отметить, характер распределения электронной плотности в структуре 9. Так, электронная плотность в критических точках связи КТ(3,-1) экзоциклических С-N связей в соединениях 1-8 и 10-13 принимает значения 0.28 e/au<sup>3</sup>, тогда как в структуре 9 электронная плотность экзоциклической C14-N4 меньше и составляет 0.27 e/au<sup>3</sup>.

Особый интерес представляют С-О связи, длина которых варьирует в пределах от 1.384 до 1.515 Å. Мы решили установить, какая длина С-О связей характерна для пероксидных соединений в кристаллическом состоянии. С этой целью был проанализирован ряд циклических пероксидов (CSD, Release 2020.0) и показано, что длина С-О связей преимущественно находится в пределах от 1.392 до 1.513 Å. Однако, следует отметить, что встречаются исключения, относящиеся к С-О связям при кето группе ( $d_{C-O} = 1.336$  Å, код в КБСД JIDMIS), а также в разупорядоченных структурах ( $d_{C-O} = 1.572$  Å код в КБСД IBEJAA). Такой обусловлен широкий диапазон может быть влиянием заместителей, стереоэлектронными эффектами, внутримежмолекулярными И взаимодействиями. Для проверки гипотезы о влиянии природы заместителей при атоме азота на длины СЗ-О2 и С5-О6 связей были проанализированы ряды фтори хлор-арильных производных тетраоксазокана. Так, в ряду фторарильных производных **3**, **6–8**, **10** длина С–О связи составляет 1.384–1.477 Å, тогда как в ряду хлорарильных (4, 11, 12) – 1.422–1.448 Å. Таким образом, приведенные значения свидетельствуют об отсутствии взаимосвязи между природой заместителя при атоме азота и длиной СЗ–О2 и С5–О6 связей.

В исследуемых структурах обнаружены стереоэлектронные эффекты на N–C–O, O–C–O и O–O–C участках, а длины C–O связей принимают значения в широком диапазоне, что указывает на отсутствие геометрических критериев в проявлении стереоэлектронных эффектов на N–C–O участках в отличие от установленных для C–S связей в N–C–S фрагментах [172].

Для тетраоксазоканов **1–13** обнаружена корреляция между длинами С–О связей и топологическими параметрами (значениями электронной плотности и ее лапласиана) в критических точках связи КТ(3,–1). Электронная плотность принимает значения в пределах 0.24–0.27 е/аи<sup>3</sup>, лапласиан электронной плотности изменяется от 0.53 до 0.60 е/аи<sup>5</sup>. В соединении **6** для сравнительно коротких C3–O2 и C5–O6 связей характерно высокое значение электронной плотности ( $\rho(\mathbf{r}) = 0.2796$  е/аи<sup>3</sup> и  $\rho(\mathbf{r}) = 0.2721$  е/аи<sup>3</sup>) и относительно низкие значения ее лапласиана в критических точках связи КТ(3,–1) ( $\nabla^2 \rho(\mathbf{r}) = 0.4665$  е/аи<sup>5</sup> и ( $\nabla^2 \rho(\mathbf{r}) = 0.4876$  е/аи<sup>5</sup>).

Таким образом, установлено, что в кристаллическом состоянии в зависимости от типа заместителя реализуются *твист-ванна-кресло*, *кресло-кресло* и *ванна-кресло* конформации. Детально изучено геометрическое строение (валентные, торсионные углы, длины связей) тетраоксазоканов **1–13**. Длины С–N связей гораздо короче стандартных значений, тогда как для гомополярных О–O связей значения длин изменяются в широком диапазоне от 1.393 до 1.480 Å. В случае С–O связей наблюдается широкий разброс данных, которые больше или меньше среднестатистического значения (1.43 Å) (таблица 3.2), что не позволяет установить геометрические критерии для стереоэлектронных эффектов на N–C–O участке в тетраоксазоканах. Такой разброс значений длин С–O связей может быть обусловлен влиянием заместителей и участием атома кислорода в двух стереоэлектронных взаимодействиях.

## 3.1.2 Стереоэлектронные эффекты в ряду 1,2,4,5,7-тетраоксазоканов

Существует несколько методов для выявления стереоэлектронных эффектов в кристаллах. Самым простым является построение проекций Ньюмена для оценки наличия сопряжения между неподеленной электронной парой (n) и разрыхляющей сигма ( $\sigma^*$ ) орбиталью полярной связи (рисунок 3.2, приложение Б).



Рисунок 3.2 – Проекции Ньюмена для соединений 2 (а) и 5 (б)

Второй подход, предложенный Бушмариновым [172], заключается в оценке изменения интегрального заряда И энергии атомов, участвующих В стереоэлектронных взаимодействиях, который можно получить ИЗ топологического анализа электронной плотности. Одним наиболее ИЗ эффективных для исследования сопряженных взаимодействий, а также переноса электронной плотности и объяснения внутри- и межмолекулярных взаимодействий является метод натуральных орбиталей связей (NBO).

Ранее для семичленных аминокислотных производных дитиазепанов наблюдалось разное проявление стереоэлектронных эффектов в зависимости от конформации [173]. Так, в случае симметричных конформаций наблюдалось проявление стереоэлектронных эффектов  $n_N \rightarrow \sigma^*_{C-S}$  на двух N–C–S участках, тогда как в случае несимметричных – только на одном из них. В структурах 1–13 стереоэлектронные эффекты  $n_N \rightarrow \sigma^*_{C-O}$  проявляются на двух N–C–O участках и не зависят от типа конформации тетраоксазоканового цикла (таблица 3.4).

Таблица 3.4 – Значения энергии взаимодействия, полученные по данным анализа NBO, для внутримолекулярных взаимодействий изолированных молекул 1–13 (в кДж/моль)

Фрагменты	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
$n(O1) \rightarrow \sigma^*(C8-O7)$	60.96	47.99	47.36	46.99	42.34	57.36	61.59	60.25	64.43/69.75	67.74	64.35/65.10	64.81	65.65
$n(O7) \rightarrow \sigma^*(C8-O1)$	47.53	63.18	58.66	62.09	62.59	54.10	51.13	51.92	48.91/41.05	63.60	66.53/67.32	64.14	61.13
$n(O6) \rightarrow \sigma^*(C5-N4)$	22.80	46.82	46.23	43.60	46.53	54.10	50.12	46.86	28.91/30.92	46.61	47.66/46.94	45.52	38.66
$n(O2) \rightarrow \sigma^*(C3-N4)$	46.40	15.40	26.90	15.69	31.21	20.13	10.13	10.42	42.38/42.93	47.03	49.37/48.37	45.86	34.89
$n(N4) \rightarrow \sigma^*(C3-O2)$	73.93	75.35	71.13	73.47	66.19	73.43	89.41	92.17	89.12/88.41	75.73	67.95/74.31	76.32	67.36
$n(N4) \rightarrow \sigma^*(C5-O6)$	76.53	78.53	74.85	75.40	81.84	66.15	72.05	74.68	93.72/94.60	73.43	74.18/78.53	75.35	59.75
$n(N4) \rightarrow \pi^*(C-C)$	140.08	127.40	133.18	145.81	32.76	138.57	125.73	108.37	33.10/32.01	94.14	142.38/130.04	138.03	195.81
$n(O7) \rightarrow \sigma^*(O6-C5)$	5.73	4.52	6.07	5.52	5.06	4.10	3.47	3.60	3.81/4.18	7.74	8.16/6.61	6.95	5.06
$n(O6) \rightarrow \sigma^*(O7-C8)$	5.73	5.40	5.77	5.69	5.61	5.94	4.60	4.94	5.36/5.40	8.45	8.87/8.33	8.41	5.02
$\begin{array}{c} n(O1) \rightarrow \\ \sigma^*(O2\text{-}C3) \end{array}$	5.73	7.45	5.31	8.12	4.90	15.31	13.35	12.64	6.86/7.20	6.19	7.15/6.57	8.37	6.40
$n(O2) \rightarrow \sigma^*(O1-C8)$	5.69	6.44	5.23	6.49	4.64	9.96	9.62	8.79	6.65/7.99	7.41	8.95/7.45	9.96	5.40

При этом энергии взаимодействий  $n_{N4} \rightarrow \sigma^*_{C3-O2}$  и  $n_{N4} \rightarrow \sigma^*_{C5-O6}$  в структурах **1–4, 9–11** незначительно отличаются между собой. Например, для соединения **2** указанные энергии взаимодействий составляют 75.35 (для  $n_{N4} \rightarrow \sigma^*_{C3-O2}$ ) и 78.53 кДж/моль (для  $n_{N4} \rightarrow \sigma^*_{C5-O6}$ ) (рисунок 3.3). В соединении **5** сопряжение неподеленной электронной пары атома азота (n) с разрыхляющими сигма орбиталями ( $\sigma^*$ ) C3–O2 и C5–O6 связей составляет 66.19 и 81.84 кДж/моль, соответственно (таблица 3.4).



Рисунок 3.3 – Схема стереоэлектронных взаимодействий п→σ\* в структуре 2. Значения приведены в кДж/моль

Вероятно, наблюдаемые отличия в энергиях взаимойдействий  $n_{N4} \rightarrow \sigma^*_{C3-O2}$  и  $n_{N4} \rightarrow \sigma^*_{C5-O6}$  связаны с ориентацией ароматического кольца относительно плоскости тетраоксазоканового цикла. Так, угол поворота арильного заместителя относительно плоскости восьмичленного гетероцикла в соединении 5 составляет 62.74°, тогда как в структурах 1–4 – от 9.98 до 15.87° (таблица 3.1). В тетраоксазоканах с циклоалкановым заместителем 6–8 отличие в энергиях взаимодействия объясняется ориентацией арильного заместителя и влиянием внутримолекулярных взаимодействий.

Следует отметить, что в соединениях 1–13 энергия взаимодействия  $n_0 \rightarrow \sigma^*_{C-N}$  зависит от конформации тетраоксазоканового цикла. Соответственно, для соединений с симметричными *ванна-кресло* (13) и *кресло-кресло* (10-12) конформациями разница в энергиях  $n_0 \rightarrow \sigma^*_{C-N}$  взаимодействий на участках N4–C3–O2 и N4–C5–O6 незначительна и составляет от 0.33 до 3.72 кДж/моль. В случае тетраоксазокановых циклов с несимметричным строением (*твист-ванна-кресло*) энергии взаимодействия существенно отличаются и в случае соединения 8 составляют 10.42 и 46.86 кДж/моль для  $n_{O2} \rightarrow \sigma^*_{C3-N4}$  и  $n_{O6} \rightarrow \sigma^*_{C5-N4}$ , соответственно.

На участке О1–С8–О7 неподеленные электронные пары атомов кислорода взаимодействуют с орбиталями соседних С8–О7 и С8–О1 связей. При этом сила

52

взаимодействия соединения 13 в n<sub>01</sub>→ σ\*<sub>C8-07</sub> энергия отличается: ДЛЯ 65.65 кДж/моль, а в случае  $n_{07}$ → $\sigma^*_{C8-01}$  – взаимодействия составляет 61.13 кДж/моль. В литературе описаны О-С-О системы с аналогичными взаимодействиями, энергия которых по сравнению с 1–13 незначительно меньше [174]. Авторы отмечают, что эфирные атомы кислорода являются лучшими донорами, пероксидные, то есть двухорбитальное/двухэлектронное чем  $n(O) \rightarrow \sigma^*(C-H_{ax})$ взаимодействие представляется более сильным, чем двухорбитальное/двухэлектронное n(O–O)→σ\*(C–H<sub>ax</sub>). При этом причина этих явлений не объясняется.

Кроме того, выявлены слабые взаимодействия  $n_{07} \rightarrow \sigma^*_{06-C5}$  и  $n_{06} \rightarrow \sigma^*_{07-C8}$ ,  $n_{01} \rightarrow \sigma^*_{02-C3}$  и  $n_{02} \rightarrow \sigma^*_{01-C8}$ , энергия которых в ряду исследуемых соединений **1–13** изменяется в диапазоне 3.47–7.66 кДж/моль, 4.60–8.58 кДж/моль, 4.90–15.31 кДж/моль, 4.85–9.96 кДж/моль, соответственно. Следует отметить, что в структуре **1** указанные выше  $(n_{07} \rightarrow \sigma^*_{06-C5}$  и  $n_{06} \rightarrow \sigma^*_{07-C8}$ ,  $n_{01} \rightarrow \sigma^*_{02-C3}$  и  $n_{02} \rightarrow \sigma^*_{01-C8}$ ) взаимодействия имеют одинаковую величину предположительно изза отсутствия заместителей в N-арильном фрагменте. Данные значения энергий являются характерными для тетраоксанов и согласуются с имеющимися литературными данными [175].

Таким образом, в ряду исследуемых соединений выявлены стереоэлектронные эффекты, которые проявляются на О–С–О, двух N–С–О, и четырех О–О–С участках для всех типов реализуемых конформаций.

### 3.1.3 Конформационный анализ производных 1,2,4,5,7-тетраоксазокана

С целью установления предпочтительности той или иной конформации в рядах указанных соединений, изучено их конформационное поведение с применением квантово-химических расчетов в рамках метода B3LYP/6-31G(d,p). (программа Gaussian09).

Данный метод выбран в результате сравнения нескольких расчетных методов в комбинации с разными базисными наборами (рисунок 3.4). Выявлено, что МР2

метод лучше воспроизводит С–N, С–O и С–C связи в спироадамантане, M062X/6-31G(d,p) является предпочительным для С–C связей в ароматическом кольце, а B3LYP/6-31G(d,p) наиболее близок к экспериментальным данным для O–O и C–O связей. Несмотря на то, что MP2 метод наиболее оптимален с точки зрения воспроизводимости длин связей, он требует значительных временных затрат (693.83 минут параметры процессора – Intel Core i7-4790K CPU @ 4.00GHz, оперативная память – 32 Gb). Показано, что DFT метод в комбинации с базисным набором 6-31G(d,p) является оптимальным в плане ресурсозатратности и воспроизводимости экспериментальных данных (отличие экспериментальных данных от расчетных составляет не более 0.047 Å, а время расчета – 43.68 минут при тех же аппаратных затратах).



Рисунок 3.4 – Различия экспериментальных и расчетных длин связей в структуре **1** 

В результате компьютерного моделирования при вращении внутрициклических торсионных углов N–C–O–O, O–O–C–O, O–C–N–C, C–O–O–C в пределах от 0 до 360° выявлены основные и переходные состояния тетраоксазоканового кольца (приложение В). Переходные состояния были уточнены по наличию одной из мнимых частот в соответствующем Гессиане.

Главному минимуму на поверхности потенциальной энергии (ППЭ) в 1–4. 6–12 соответствует конформация, соединениях реализуемая В кристаллическом состоянии, в отличие от соединений 5 и 13. Энергетический барьер между конформациями твист-ванна-кресло и кресло-кресло в 5 составил 2.07 кДж/моль (таблица 3.5). Интересно отметить, что для 6, 8 и 9 спироциклоалкановых тетраоксазоканов энергетический барьер между глобальным и локальным минимумами также незначителен и составляет 0.40, 1.85, 1.55 кДж/моль соответственно. Вероятно, это связано с влиянием внутри- и межмолекулярных взаимодействий. Для соединения 13 энергетический барьер между конформерами ванна-кресло и кресло-кресло значительно больше и составляет 6.78 кДж/моль, что может быть обусловлено природой заместителя. Следует отметить, что несколько барьеров интерконверсии было также обнаружено и для циклоооктановых производных [168].

Таблица 3.5 – Рассчитанные энергетические параметры конформационных переходов при сканировании внутрициклического торсионного угла N–C–O–O для соединений **1–13** 

	$\Delta E_0^0,$ кДж/моль ( $\Delta E_0^{ eq}$ )								
Соединение	Глобальный минимум	ПС	Локальный минимум	ПС	Локальный минимум	ПС			
1	0 (твк)	254.124	8.795 (вк)	81.369	-	-			
2	0 (твк)	190.034	1.458 (кк)	81.763	-	-			
3	0 (твк)	189.356	1.757 (кк)	80.983	-	-			
4	0 (твк)	190.517	2.474 (кк)	81.731	-	-			
5	0 (кк)	199.205	2.067 (твк)	76.766	20.335 (твк)	47.918			
6	0 (твк)	198.629	0.395 (кк)	76.723	-	-			
7	0 (кк)	197.830	0.915 (твк)	75.371	-	-			
8	0 (твк)	205.153	1.849 (кк)	78.249	-	-			
9	0 (твк)	195.882	1.557 (кк)	56.217	-	-			
10	0 (кк)	196.883	7.803 (твк)	77.251	-	-			
11	0 (кк)	186.359	3.776 (твк)	73.086	-	-			
12	0 (кк)	186.648	3.177 (твк)	78.060	-	-			
13	0 (кк)	217.914	6.782 (вк)	85.000	14.361 (твк)	24.141			
	MA 014 MA 04 10 MA 0 011	110 1000000 010 0	anna 100 0000 1010	1000000 1000000					

Примечание. твк – твист-ванна-кресло, вк – ванна-кресло, кк – кресло-кресло

Таким образом, выявлено, что в кристаллах соединений **1–4**, **6–8** реализуется конформация *твист-ванна-кресло*, в **10–12** – *кресло-кресло* которые соответствуют глобальному минимуму на поверхности потенциальной энергии. В кристаллах **9** 

одновременно реализуются две конформации *твист-ванна-кресло* и *кресло-кресло*, а значению глобального минимума соответствует конформация *твист-ванна-кресло*. Для соединений **5** и **13** согласно конформационному анализу наиболее энергетически выгодная конформация *кресло-кресло*, тогда как в кристаллическом состоянии наблюдается *твист-ванна-кресло* (**5**) и *ванна-кресло* (**13**).

### 3.1.4 Внутримолекулярные взаимодействия в 1,2,4,5,7-тетраоксазоканах

Как известно [176], на конформационную предпочтительность могут оказывать влияние внутримолекулярные взаимодействия, которые и были далее изучены в рамках данной диссертационной работы.

Ориентация арильного заместителя в структурах **1–4** создает благоприятные условия для образования внутримолекулярных водородных С–Н...О связей и коротких Н...Н взаимодействий (рисунок 3.5).



Рисунок 3.5 – Внутримолекулярные взаимодействия в структурах 1–5

Так, в структуре **1** С–Н...О связь формируется между атомом водорода H19 арильного фрагмента и атомом кислорода O2 тетраоксазоканового цикла, тогда как в структурах **2–4** внутримолекулярная С–Н...О связь образуется между атомом

H23 ароматического заместителя и кислородным атомом Об тетраоксазоканового фрагмента.

Таблица 3.6 – Топологические параметры, длины и углы внутримолекулярных связей для соединений 1–13

Связь	HA, Å	D–H…A, °	$\rho(r)$ , e/au <sup>3</sup>	$-\nabla^2 \rho(r)$ , e/au <sup>5</sup>	3	Е, кДж/моль
	1	1	1		1	1
H3BH19	2.00(7)	-	0.0138	0.0645	1.4359	11.26
H5BH23	1.95(9)	-	0.0175	0.0658	0.3668	15.23
			2			1
H3BH19	1.94(10)	-	0.0162	0.0641	0.3962	13.65
H5BH23	2.13(12)	-	0.0141	0.0627	0.9467	11.16
			3			1
H3BH19	1.97(6)	-	0.0170	0.0639	0.3821	14.70
			4			1
H3BH19	1.96(18)	-	0.0158	0.0621	0.4031	13.13
H5BH23	2.16(2)	-	0.0137	0.0626	1.1584	10.90
	1	1	5	ſ	1	T
C19–H19O1	2.40(3)	135.0(3)	0.0142	0.0466	0.1322	13.78
C5–H5BO24	2.42(3)	113.6(18)	0.0118	0.0455	0.4753	11.55
			6			1
H3BH15	2.02(9)	-	0.0148	0.0624	0.6836	11.95
H5BH19	2.13(11)	-	0.0135	0.0597	0.8113	10.50
			7			1
H5BH20	1.91(5)	-	0.0149	0.0593	0.4770	12.34
C16-H16O2	2.50(3)	118(2)	0.0134	0.0482	0.3817	13.13
C14-H14BO2	2.34(4)	105(2)	0.0159	0.0690	9.3924	16.54
С9-Н9ВО6	2.28(4)	113(3)	0.0156	0.0683	2.1260	16.41
			8		_	
H5BH21	2.08(4)	-	0.0129	0.0538	0.6833	10.11
С17-Н17О2	2.40(2)	126.4(19)	0.0152	0.0524	0.2192	15.23
C15-H15AO2	2.41(3)	104(2)	0.0165	0.0684	1.9542	16.93
C307	2.92(3)	-	0.0108	0.0465	2.3452	11.81
		•	10			
H3BH19	2.16(3)	-	0.0116	0.0498	1.1121	8.80
C23-H23O6	2.41(4)	124.3(3)	0.0128	0.0489	0.2553	12.47
C16-H16C07	2.50(4)	117.8(4)	0.0118	0.0424	0.1001	10.90
C14-H14O1	2.33(4)	109.4(4)	0.0149	0.0639	1.3783	14.97
С9–Н9Аπ	2.44(8)	138.6(3)	0.0070	0.0225	0.7124	4.46
			11		_	
H3BH19	1.990(9)	-	0.0141	0.0590	0.7722	11.16
H5BH23	2.190(11)	-	0.0137	0.0648	2.3860	11.42
C16-H16C07	2.421(3)	120.8(4)	0.0127	0.0456	0.0904	11.95
C14-H14O1	2.330(5)	117(5)	0.0156	0.0665	1.0175	15.88
С9–Н9Аπ	2.630(5)	149(3)	0.0071	0.0260	1.5981	5.12
			12		_	
H3BH19	2.06(3)	-	0.0141	0.0586	0.7009	11.16
C23-H23O6	2.47(6)	118.9(7)	0.0112	0.0480	2.0009	10.76
C14-H14O1	2.36(5)	108.5(5)	0.0141	0.0627	4.6691	14.31
C16-H16C07	2.37(6)	124.2(6)	0.0129	0.0465	0.0962	12.21
С9–Н9Аπ	2.59(9)	143.4(5)	0.0070	0.0255	2.2249	4.99
			13			
C22-H22C01	2.44(3)	121.9(3)	0.0109	0.0441	0.1658	2.79
C22-H22CN19	2.83(2)	139.8(4)	0.0059	0.0190	0.4068	0.97
C20–H20 N19	3.10(4)	144.4(3)	0.0034	0.0107	0.4853	0.47

Указанные водородные связи имеют длину от 2.440 до 2.657Å (таблица 3.6). Кроме того, между атомами водорода арильного фрагмента (Н19 и Н23) и метиленовых групп тетраксазокана (Н3В и Н5В) формируются Н...Н взаимодействия, расстояние между атомами водорода которых варьирует в широких пределах от 1.941 до 2.156 Å.

Метоксифенильный фрагмент в силу стерических причин имеет большой угол поворота относительно средней плоскости тетраоксазокана 5, что приводит к образованию других внутримолекулярных связей. Так, в отличие от структур 1-4, в 5 образуются две С-Н...О водородные связи между атомами Н19 и О1, а также между атомом кислорода метоксигруппы О24 и водорода Н5В. Энергия водородной связи С19-Н19...О1 по сравнению с С5-Н5В...О24 больше на 2.23 кДж/моль. Согласно топологическому анализу электронной плотности в рамках теории Бейдера «Атомы в молекулах» в структурах 1-4 не обнаружено критических точек КТ(3,-1) С-Н...О связей. Следует отметить, что длины и углы указанных С–Н...О взаимодействий согласуются с литературными данными [177]. Мы предположили, что, вероятно, метод нормировки (B3LYP) длин С-Н связей мог повлиять на результаты топологического анализа. В этой связи, С-Н водородные связи были нормированы в рамках метода MP2, что в результате не привело к изменению ранее полученного результата (рисунок 3.6). Отличия в значениях электронной плотности, ее лапласиана и эллиптичности в КТ(3,-1) Н...Н взаимодействий незначительны. Так, электронная плотность в обоих случаях составляет 0.0175 e/au<sup>3</sup>, а ее лапласиан равен 0.0669 (MP2) и 0.0658 (B3LYP) e/au<sup>5</sup> в критических точках (3,-1) НЗВ...Н19. В работах Москеры [178] показано, что общая картина перераспределения энергии и заряда в молекуле мало зависит от выбора расчетного метода для оптимизации молекулярной геометрии и расчета энергии, в связи с чем он в своих работах использовал исключительно функционал B3LYP.



Рисунок 3.6 – Критические точки (3,–1) связей в структуре **1**, полученные в результате нормировки С–Н связей в рамках методов B3LYP (**a**) и MP2 (**б**).

Интересно отметить, что в структуре **6** также наблюдается образование коротких H3B...H15 и H5B...H19 контактов между ароматическим заместителем и метиленовыми группами, как и в случае соединений **1–4** (рисунок 3.7).



Рисунок 3.7 – Внутримолекулярные взаимодействия в структуре 6

В соединениях 7 и 8, где заместителем при спироуглеродном атоме, как и в 6, выступает циклоалкановый фрагмент, выявлено образование других

59

внутримолекулярных связей между атомомами кислорода О7 и водорода H3A метиленовой группы и между атомомами кислорода O2 и водорода H16 (H17) фенильного фрагмента, а также между метиленовым H5B и фенильным H20 (H21) атомомами водорода (рисунок 3.8). В структурах **7** и **8** дополнительно образуются H3B...H16 и C17–H17...O1 контакты соответственно.

В структуре соединения **9** формируется C14´–H14B...O7´ внутримолекулярная связь, для которой не наблюдалась критическая точка связи КТ (3,–1) согласно топологическому анализу электронной плотности.



Рисунок 3.8 – Внутримолекулярные взаимодействия в структурах 6-8

В соединениях **10–12**, для которых реализуется конформация *кресло-кресло*, формируются аналогичные внутримолекулярные взаимодействия между атомом кислорода О6 тетраоксазоканового кольца и водорода фенильного (H23) и ментонового (H10) фрагментов, а также между метильным атомом водорода H16C и кислорода О7 тетраоксазоканового цикла (рисунок 3.9). Самое сильное взаимодействие образуется между атомом О1 тетраоксазоканового кольца и H14 ментонового фрагмента (E = 14.31-15.88 кДж/моль). Значения топологических параметров электронной плотности в критических точках КТ(3,–1) практически не отличаются. Например, электронная плотность для C16–H16C...O7 связи равна 0.0118, 0.0127 и 0.0129 е/au<sup>3</sup> в соединениях **10, 11 и 12**, соответственно.

Отличительной особенностью структуры **13** от **10–12** является формирование взаимодействий C16–H16C...O1 и H5B...H22. Кроме того, с помощью AIM анализа были выявлены взаимодействия C3–H3B...N15 и C16–H16C...N15.



Рисунок 3.9 – Внутримолекулярные взаимодействия в структурах 10–13

С целью установить влияние внутримолекулярных взаимодействий на конформацию цикла был произведен сравнительный анализ характера образования невалентных связей и амплитуды складчатости тетраоксазоканового цикла. В результате было выявлено, что амплитуды складчатости (Q) гетероциклов молекул **1–4** изменяются в пределах от 1.191 до 1.198 Å. При этом, внутримолекулярная С-Н...О связь формируется между атомом водорода арильного фрагмента и кислорода тетраоксазоканового цикла, а между атомами водорода арильного фрагмента И метиленовых групп тетраксазокана формируются H...H взаимодействия. Интересно отметить, что в структуре 6 также наблюдается образование двух коротких Н...Н связей между ароматическим заместителем и метиленовыми группами, как и в случае соединений 1–4, чем и объясняется близкая к ним по значению амплитуда складчатости (1.183(4) Å). В соединении 5 амплитуда складчатости (1.154(2) Å) отличается от предыдущих соединений вследствие образования других внутримолекулярных взаимодействий вследствие наличия метоксильной группы.

Для соединений **7** и **8**, в которых формируется два С–Н...О и два Н...Н взаимодействия, амплитуда складчатости составила 1.214(2) и 1.2173(18) Å, соответственно. Для *кресло-кресло* конформации соединения **9** амплитуда складчатости равна 0.945(9) Å без участия внутримолекулярных связей, а для

*твист-ванна-кресло* конформера Q = 1.137(4) Å, при этом следует отметить, что наблюдается одно С-Н...О взаимодействие. В соединениях 10-12, для которых конформация реализуется кресло-кресло, характерны идентичные взаимодействия внутримолекулярные кислорода 06 между атомом тетраоксазоканового кольца и атомами водорода фенильного (H23) и ментонового (H10) фрагментов, а также между метильным атомом водорода H16C и кислорода О7 тетраоксазоканового цикла. Амплитуда складчатости для данных соединений варьируется в узких пределах, 0.885–0.895 Å. Наличие оксазольного заместителя в приводит к образованию С-Н... В внутримолекулярных 13 соединении взаимодействий. При этом тетраоксазокановый цикл принимает конформацию ванна-кресло, а амплитуда складчатости равна 1.277(3) Å.

Таким образом, выявлена взаимосвязь между амплитудой складчатости цикла и внутримолекулярными взаимодействиями.

### 3.1.5 Межмолекулярные взаимодействия в 1,2,4,5,7-тетраоксазоканах

Мы предположили, что на конформацию тетраоксазоканового цикла соединений **1–13** могут также влиять межмолекулярные взаимодействия.

Независимая часть элементарной ячейки кристаллов соединений 1–8, 10, 12, 13 включает в себя одну молекулу, в отличие от кристаллов 9 и 11, где наблюдаются две молекулы. Все кристаллы рассматриваемой группы соединений относятся к низшим сингониям: триклинной (9), моноклинной (2, 4, 5, 7, 8, 10–13) и ромбической (1, 3 и 6). Кристаллы соединений 1 и 3, 2 и 4, 10 и 12 изоструктурные. В кристаллах между молекулами преимущественно формируются С–Н...О водородные связи и короткие Н...Н взаимодействия (таблица 3.7), а также в зависимости от природы заместителя образуются С–Н...Х (X = F, Cl и N) и О–Н...О водородные связи и С–Н... $\pi$  контакты. Молекулы 1–4, 6 и 7 формируют в кристаллах 2D мотивы за счет водородных связей типа С–Н...О, 5 – 3D мотив, 8, 10–13 – 1D, тогда как 9 – 0D за счет О–Н...О взаимодействий.

Связь	HA, Å	D–H…A, °	$\rho(r)$ , e/au <sup>3</sup>	$-\nabla^2 \rho(r)$ , e/au <sup>5</sup>	3	Е, кДж/моль					
			1								
C20-H20O7	2.60(9)	153.8(8)	0.0105	0.0362	0.0247	10.21					
С13-Н13О2	3.02(5)	153.9(4)	0.0038	0.0146	0.0476	2.62					
C14-H14BO1	2.62(6)	133.2(4)	0.0106	0.0350	0.1044	9.55					
C14–H14AO6	3.28(4)	126.6(3)	0.0018	0.0083	0.6507	1.18					
С3-Н3ВО6	2.46(5)	170.9(5)	0.0115	0.0364	0.0606	10.86					
С9-Н9О2	2.87(4)	133.4(3)	0.0051	0.0192	0.1809	3.79					
C17-H17BO2	3.12(3)	104.6(3)	0.0038	0.0159	0.5945	2.88					
2											
C16–H16AO7	2.48(3)	152.1(2)	0.0119	0.0383	0.1009	11.12					
C5–H5BO2	2.54(3)	170.3(3)	0.0106	0.0346	0.0638	9.94					
С9-Н9О6	2.89(3)	134.7(3)	0.0048	0.0180	0.1093	3.53					
C11-H11O6	2.86(3)	162.2(2)	0.0052	0.0186	0.0545	4.06					
C22-H22O1	2.73(3)	155.5(2)	0.0072	0.0253	0.0420	6.28					
C24-H24CO1	2.97(3)	156.5(3)	0.0043	0.0165	0.3583	3.27					
3											
C12–H12A…F	2.55(3)	137.4(2)	0.0083	0.0338	0.0225	8.11					
C13–H13…F	3.13(3)	109.6(2)	0.0028	0.0138	0.5915	2.09					
C16–H16BO7	2.59(3)	138.3(3)	0.0098	0.0328	0.1188	8.64					
C16–H16AO2	3.39(3)	126.9(2)	0.0016	0.0073	0.5434	1.05					
C20-H20O1	2.56(4)	156.8(3)	0.0112	0.0375	0.0620	10.86					
C11-H11O6	3.21(3)	154.2(2)	0.0024	0.0099	0.1528	1.57					
C20–H20O2	2.86(3)	130.3(2)	0.0048	0.0188	3.5714	3.53					
С5-Н5ВО2	2.43(4)	170.1(2)	0.0119	0.0371	0.0536	11.25					
С9-Н9О6	2.88(3)	126.4(2)	0.0058	0.0217	0.2510	4.58					
		Γ	4								
C16–H16BO7	2.50(3)	148.5(3)	0.0114	0.0370	0.1144	10.47					
C23–H23…O2	2.86(4)	136.7(3)	0.0051	0.0199	1.5075	3.79					
C5-H5BO2	2.51(3)	165.4(4)	0.0116	0.0372	0.0653	10.99					
С9-Н9О6	2.83(3)	134.3(3)	0.0055	0.0203	0.1304	4.19					
~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~			5	0.0001							
C25-H25C07	2.84(4)	142.5(3)	0.0084	0.0281	0.0296	7.33					
C5-H5A024	2.64(3)	174.9(2)	0.0032	0.0132	0.2501	2.36					
C10-H10A02	2.60(3)	157.6(2)	0.0058	0.0198	0.0510	4.32					
C17-H17B02	2.88(4)	154.1(3)	0.0032	0.0125	0.3159	2.09					
C25-H25C07	2.84(4)	142.5(3)	0.0052	0.0198	0.0670	3.79					
C25-H25C02	2.96(4)	148.3(3)	0.0045	0.0177	0.0891	3.27					
C5-H5A024	2.64(3)	174.9(2)	0.0094	0.0311	0.0432	8.51					
C1/-H1/A06	2.74(3)	135.1(2)	0.0044	0.0105	0.3066	3.14					
C25-H25A06	2.66(4)	141.5(3)	0.0091	0.0298	0.0826	7.98					
C2 112D 0(	2.70(2)	107 1(2)	0 0091	0.0271	0.0216	( (7					
C10 U10 O2	2.70(3)	127.1(3)	0.0081	0.02/1	0.0310	0.0/					
C19-H1902	2.54(3)	105.5(3)	0.0110	0.0360	0.0912	10.47					
С5-П5А01	2.08(4)	170.2(3)	0.0079	0.0208	0.0745	0.07					
С5-п5А01	2.84(4)	139.9(2)	0.0032	0.0195	0.3973	4.00					
C20 H20 O2	2.02(3)	160 7(2)	/	0.0166	1 2002	2.01					
C20-112002	2.52(3) 2 70(4)	100.7(2) 154 5(2)	0.0044	0.0100	0.13/0	5.01					
C16_H16_O6	2.70(4) 2.51(2)	134.3(3) 138.6(2)	0.0072	0.0234	0.1340	7.02					
C10-H1000	2.31(3) 2.05(5)	130.0(2) 155.6(2)	0.0092	0.0321	0.0302	3 70					
C13_U12A_07	2.73(3)	153.0(3) 152.0(2)	0.0030	0.0101	0.0920	3.17 0.75					
	2.73(3) 2 00( $A$ )	132.9(2) 178 5(2)	0.0039	0.0149	0.1071	4.15					
C5_H5A 01	2.77(4)	1/0.3(3) 1/7 0(4)	0.0031	0.0109	0.1033	12 /2					
Q											
C14-H14A 07	3.04(3)	157 1(2)	0.0037	0.0144	0 4268	2.49					
<u> </u>	5.5 ((5)	12711(2)	0.0007	0.0111	0.1200	2.17					

Таблица 3.7 – Топологические параметры, длины и углы межмолекулярных связей

для соединений 1–13

Связь	HA, Å	D−H…A, °	$\rho(r)$ , e/au <sup>3</sup>	$-\nabla^2 \rho(r)$ , e/au <sup>5</sup>	3	Е, кДж/моль				
С9-Н9АО7	2.66(2)	161.1(1)	0.0074	0.0268	0.0193	6.54				
C5-H5A01	2.45(3)	168.7(3)	0.0134	0.0427	0.0945	13.09				
C18-H18O6	2.93(2)	110.7(1)	0.0045	0.0187	1.3053	3.40				
С17-Н17О6	2.80(2)	119.7(1)	0.0056	0.0223	0.4324	4.45				
С5-Н5ВО2	2.78(3)	160.9(2)	0.0056	0.0203	0.2066	4.19				
C21–H21O2	3.04(2)	159.7(1)	0.0035	0.0136	0.8887	2.36				
		•	9							
017'-H17'016	1.86(3)	167.2(3)	0.0498	0.1307	0.0092	48.44				
O17–H17O16'	1.87(3)	161.0(3)	0.0517	0.1339	0.0086	51.07				
016017'	3.32(5)	-	0.0040	0.0186	1.4321	3.68				
C14–H14D017'	2.68(3)	135.4(2)	0.0076	0.0270	0.0537	6.56				
C5-H5AB017'	2.98(3)	127.9(3)	0.0046	0.0177	0.2432	3.54				
C14'-H14BO6A	3.15(1)	114.1(4)	0.0031	0.0126	0.4738	2.10				
С9'-Н9А'О6А	3.42(1)	130.8(4)	0.0014	0.0068	0.3735	0.92				
C12'-H12BO1	3.12(3)	155.9(4)	0.0032	0.0123	0.0803	1.97				
C5-H5AA01'	2.73(3)	141.1(3)	0.0062	0.0229	0.1069	5.12				
C3-H3B01'	2.65(3)	149.2(2)	0.0076	0.0309	2.1129	7.48				
С3-Н3ВО2'	2.66(3)	128.9(3)	0.0078	0.0314	1.0119	7.48				
C3'-H3A'017	3.00(3)	122.8(3)	0.0035	0.0140	0.1720	2.49				
C14'-H14BO16	2.52(3)	153.2(2)	0.0106	0.0033	0.0067	9.58				
C14-H14D07'	3.05(4)	121.5(2)	0.0034	0.0140	0.1993	2.36				
C3'-H3B'O16'	2.73(4)	159.2(2)	0.0067	0.0230	0.0560	5.51				
C5'-H5A'O16'	2.78(3)	136.8(3)	0.0068	0.0241	0.0460	5.64				
C13-H13DO2	2.90(3)	123.6(5)	0.0049	0.0189	0.2256	3.81				
С3-Н3АО7А	3.20(7)	118.3(3)	0.0030	0.0124	0.6569	2.10				
C14-H14CO7A	2.64(9)	148.7(4)	0.0077	0.0279	0.0446	7.09				
C5–H5AA017	3.02(4)	104.9(3)	0.0043	0.0176	1.5704	3.28				
C5-H5AB016	3.16(4)	119.8(3)	0.0035	0.0142	1.8054	2.49				
10										
С9-Н9ВО7	2.76(3)	162.1(4)	0.0057	0.0223	0.2424	4.84				
C5–H5AO2	2.68(4)	137.9(3)	0.0077	0.0267	0.1289	6.41				
С9-Н9ВО6	2.91(4)	133.9(4)	-	-	-	-				
С3-Н3АО2	2.50(3)	162.8(3)	0.0118	0.0357	0.0209	11.12				
		1	11		1					
С9-Н9ВО7	2.85(5)	162.4(4)	-	-	-	-				
C17–H17AO6	2.89(8)	141.8(5)	0.0066	0.0233	0.1343	5.23				
С9-Н9ВО6	2.70(5)	133.7(4)	0.0072	0.0266	0.0766	6.15				
C5–H5AO2	2.79(6)	145.8(4)	0.0054	0.0201	0.1190	4.06				
C3–H3AO2	2.45(6)	152.9(5)	0.0131	0.0442	0.1092	13.35				
C3–H3AO1	2.58(6)	142.7(4)	-	-	-	-				
C3-H3A02	2.56(5)	171.0(5)	0.0097	0.0353	0.4879	9.55				
C3-H3A01	2.59(4)	151.2(4)	-	-	-	-				
C16–H16ACl	2.89(3)	158.9(6)	0.0074	0.0274	0.0583	4.84				
C9-H9BO6	2.70(4)	147.9(5)	0.0075	0.0263	0.0519	6.28				
C5-H5A02	2.73(5)	124.6(5)	0.0069	0.0251	0.2071	5.63				
С9-Н9ВО/	2.92(4)	1/6.6(4)	-	-	-	-				
<b>13</b>										
C3-H3A···N19	2.58(3)	142.0(3)	0.0115	0.0358	0.0457	9.20				
C22-H22····U2	2.56(3)	154.1(2)	0.0095	0.0386	0.980/	9.83				
$C_{2} H_{2} B_{1} O_{2}$	2.69(3)	108.0(3)	0.0081	0.0274	0.1013	0.95				
C10 U10 07	2.5/(3)	101.3(3)	0.0091	0.0247	2.8/19	9./1				
U10-н10…U/ U17C U22A	2.34(2)	140.9(2)	0.009/	0.0162	0.0949	9.10				

Кристаллы соединений **1** и **3** изоструктурны. В паре соединений **1** и **3** двумерный мотив формируется за счет прочных С–Н...О водородных связей между

атомами кислорода тетраоксазоканового цикла и атомами водорода адамантанового (С14–Н14В...О1 в **1** и С16–Н16В...О7 в **3**), метиленового (С3–Н3В...О6 в **1** и С5–Н5В...О2 в **3**) и фенильного (С20–Н20...О7 в **1** и С20–Н20...О1 в **3**) фрагментов (рисунок 3.10).



Рисунок 3.10 – Фрагмент кристаллической упаковки соединений **1** и **3** с указанием межмолекулярных С–Н...О водородных связей

Указанные связи характеризуются высокими значениями электронной плотности и ее лапласиана. Так, например, в кристалле 1 для С20–Н20...О7 связи электронная плотность  $\rho(r)$  составляет 0.0105 e/au<sup>3</sup>, а ее лапласиан  $-\nabla^2 \rho(r)$  равен 0.0362 e/au<sup>5</sup>. Расстояние между атомами кислорода и водорода равно или меньше суммы ван-дер-Ваальсовых радиусов этих атомов (таблица 3.7). Наиболее прочными С–Н...О связями в кристаллах 1 и 3 являются взаимодействия между атомом кислорода тетраоксазоканового цикла и водородом метиленового фрагмента, Е = 10.86 и 11.25 кДж/моль соответственно. Также, в кристаллах 3 перечисленных межмолекулярных соединения кроме взаимодействий, образуется относительно сильная С12-Н12А... F связь, расстояние Н... F в которой равно 2.552 Å, что соответствует сумме ван-дер-Ваальсовых радиусов. Самыми сильными стабилизирующими взаимодействиями для 1 в молекулярных парах I и II (рисунок Г1 приложения) являются C14–H14B...O1 и C20–H20...O7 с энергиями *E* = 28.9 и 28.7 кДж/моль, соответственно. Следует отметить, что наибольший вклад в полную энергию стабилизации вносит дисперсионная составляющая (72,9 % для I и 76,5 % – для II). В соединении **3** наблюдаются аналогичные величины энергий стабилизации в молекулярных парах I и II. Следующая по силе стабилизирующая связь между метиленовыми атомомами водорода и кислорода тетраоксазоканового цикла имеет практически одинаковую величину для соединений **1** и **3**. Таким образом, для соединений **1** и **3** выявлен схожий характер формирования межмолекулярных С–Н...О водородных связей.

Во второй паре соединений 2 и 4, кристаллы которых изоструктурны, также как и для 1 и 3, формируются 2D мотивы, но за счет С–Н...О взаимодействий между атомами кислорода тетраоксазоканового цикла и атомами водорода адамантанового (С16–Н16А...О7 в 2 и С16–Н16В...О7 в 4) и метиленового фрагментов (С5–Н5В...О2) (рисунок 3.11). Энергии указанных взаимодействий составляют порядка 9.94–11.12 кДж/моль, что позволяет отнести их к взаимодействиям средней силы. Расстояние О...Н также меньше суммы ван-дер-Ваальсовых радиусов на 4.6, 2.5, 3.9 и 3.65 % для С16–Н16А...О7, С5–Н5В...О2, С16–Н16В...О7 и С5–Н5В...О2 связей, соответственно.



Рисунок 3.11 – Фрагмент кристаллической упаковки соединений 2 и 4 с указанием межмолекулярных С–Н…О водородных связей

Молекулы друг по отношению к другу ориентированы одноименными фрагментами (*голова-к-голове*), что, в свою очередь, приводит к образованию Н...Н контактов между адамантановыми частями (операция симметрии –x,1–y,1–z). Согласно расчетам по методу PIXEL, самым сильным стабилизирующим контактом для обоих рассматриваемых соединений является C22–H22...O1 взаимодействие, которое является дисперсионным по происхождению (приложение Д).

Отличительной особенностью структуры 5 является наличие метоксильной группы в орто-положении фенильного фрагмента, кислородный атом которой наряду с атомами кислорода тетраоксазоканового цикла посредством образования С-Н...О связей участвует в формировании 3D супрамолекулярного мотива в кристалле. Водородные С-Н...О связи в данном случае формируются между атомами кислорода тетраоксазоканового цикла и атомами водорода метильного (С25–Н25А...Об) и адамантанового фрагментов (С10–Н10А...О2), а также между атомами Н5В метиленовой группы и О24 метоксифенильного заместителя. Энергия стабилизации молекулярной пары I, включающей C5–H5A...O24 водородные связи, равна 39.0 кДж/моль, тогда как для II и III молекулярных пар – 24.5 и 13.9 кДж/моль, соответственно (рисунок Г5 в приложении). Электронная плотность в КТ(3,-1) наиболее сильных С-Н...О водородных связей в кристаллах **1–4** по сравнению с **5** ( $\rho(r) = 0.0084 \text{ e/au}^3$ ) больше и принимает значения в интервале от 0.0115-0.0119 e/au<sup>3</sup>. Следует отметить, что расстояния О...Н либо равны, либо больше суммы ван-дер-Ваальсовых радиусов атомов кислорода и водорода (2.6 Å) по сравнению с длинами С-Н...О связей в кристаллах 1-4. Таким образом, для рассматриваемой группы соединений со спироадамантановым заместителем кристаллическая упаковка стабилизируется за счет С-Н...О межмолекулярных взаимодействий. При этом, стоит отметить, что молекулы 1 и 3, 2 и 4 имеют аналогичные мотивы, что, вероятно, объясняется сходством радиусов атомов (стерическими факторами) при фенильном фрагменте. Из числа рассматриваемых структур можно выделить соединение 5, супрамолекулярный мотив которого отличается от остальных из-за наличия метоксильной группы.

Молекулы соединений 6 и 7, также, как и соединений 1–4, формируют 2D мотив в кристаллах. Данный мотив формируется за счет слабых С–Н...О водородных связей между атомами кислорода тетраоксазоканового цикла и атомами водорода метиленового и фенильного фрагментов. Кислородный атом O1 участвует в образовании С–Н...О водородных связей, за счет которых молекулы соединения 6 формируют зигзагообразную цепочку (вдоль оси *b*) (рисунок 3.12), а молекулы 7 – стопки (вдоль оси *a*).



Рисунок 3.12 – Фрагмент кристаллической упаковки соединения **6** с указанием межмолекулярных С–Н…О водородных связей

Наиболее прочной в кристалле **6** является связь C19–H19...O2 (таблица 3.7), на что указывают высокие значения электронной плотности и ее лапласиана в KT(3,–1). С другой стороны, в кристаллах **7** наиболее прочным является C–H...O взаимодействие между атомом кислорода O1 и водородом H5A метиленовой группы. Энергия стабилизации молекулярных пар в кристаллах **6** и **7** также принимает близкие значения. Так, для молекулярной пары I она составляет 25.6 (для **6**) и 25.5 (для **7**) кДж/моль, а для II энергия стабилизации больше и равна 33.6 (для **6**) и 38.8 (для **7**) кДж/моль (приложение Д). Также в кристаллах **6** на основании топологического анализа электронной плотности была локализована КТ(3,-1) в области предположительного формирования C5–H5A...O1 взаимодействия, в котором H5A...O1 расстояние больше суммы ван-дер-Ваальсовых радиусов на 5.7 %. Как и в кристаллах **6**, в **7** также был выявлен ряд C–H...O водородных связей, в которых О...Н расстояние составляет ~2.9 Å, что значительно больше суммы ван-дер-Ваальсовых радиусов (2.6 Å).

Кристаллическая упаковка соединения 8 формируется за счет С5–Н5А...О1 и C9-H9A...O7 водородных связей, образующих 1D мотив, в котором молекулы укладываются в стопки вдоль оси a (рисунок 3.13a). В отличие от соединений **6** и 7, кроме связи между метиленовым атомом водорода и атомом кислорода тетраоксазоканового цикла C5–H5A...O1, также возникает взаимодействие между циклоалкановым атомом водорода Н9А и атомом кислорода тетраоксазоканового цикла О7, обусловленное, вероятнее всего, стерической сближенностью атомов кислорода тетраоксазоканового кольца и атомов водорода циклооктанового фрагмента (рисунок 3.13а). В пользу этого предположения также говорит то, что О...Н расстояние 2.664 Å, что лишь на 2.4 % короче суммы ван-дер-Ваальсовых радиусов. Согласно расчетам, проведенным в программе AIMAll, энергии указанных взаимодействий составили 13.09 и 6.54 кДж/моль для С5-Н5А...О1 и С9-Н9А...О7, соответственно. Высокие значения электронной плотности и ее лапласиана в критической точке КТ(3,-1) также свидетельстуют о прочности данных связей. На основании топологического анализа электронной плотности дополнительно были обнаружены критические точки КТ(3,-1) для нескольких С-Н...О водородных связей, длина которых меньше суммы ван-дер-Ваальсовых радиусов (таблица 3.7). Согласно расчетам по методу PIXEL, преобладающие стабилизирующие контакты в кристалле 8 С5-Н5А...О1 и С9-Н9А...О7 (операция симметрии –1+х, у, z) являются дисперисонными по происхождению (64.9 % дисп.). Энергия стабилизации молекулярной пары I составляет 42.0 кДж/моль (рисунок Г8 приложения), тогда как II – 28.5 кДж/моль (рисунок 3.13 б), Ориентация молекул голова-к-хвосту создает благоприятные условия для образования С-Н... F связей вдоль оси *b*.



Рисунок 3.13 – Фрагмент кристаллической упаковки соединения 8 с указанием межмолекулярных С–Н…О водородных связей (а) молекулярная пара II с энергией стабилизации (б)

Молекулы 9 формируют циклический димер (0D мотив) за счет прочных О–Н...О взаимодействий (рисунок 3.14), что характерно для соединений с кислотным фрагментом [179–181]. Электронная плотность и ее лапласиан в критической точке КТ(3,–1) для обеих О–Н...О связей принимают высокие значения ( $\rho(r) = 0.0498$  и 0.0517 е/аu<sup>3</sup>  $\nabla^2 \rho(r) = 0.1307$  и 0.1339 е/аu<sup>5</sup>), что также подтверждает высокую прочность данных взаимодействий.



Рисунок 3.14 – Фрагмент кристаллической упаковки соединения 9

70

Также в кристалле **9** образуются слабые С–Н...О водородные связи: C14–H14B...O16, C3–H3B...O1′ и C3–H3B...O2′, две последние из которых являются бифуркатными. Следует отметить, что они имеют схожую геометрию  $(d_{O1'...H3B} = 2.646 \text{ и } d_{O2'...H3B} = 2.663 \text{ Å}, ∠_{C3-H3B...O1'} = 149.17^\circ, ∠_{C3-H3B...O1'} = 128.85^\circ).$ 

В соединених **10–12** формируется 1D мотив за счет С–Н...О водородных связей. Интересно отметить, что только для соединения **10** формируется мотив, где одна из двух бифуркатных С–Н...О водородных связей принимает участие в образовании спиралевидных цепочек (C5–H3A...O2, операция симметрии 1-x,-1/2+y,-z), а вторая (C3–H5A...O2, операция симметрии x,-1+y,z) – в образовании стопок вдоль оси *b* (рисунок 3.15).



Рисунок 3.15 – Фрагмент кристаллической упаковки соединения **10** с указанием межмолекулярных С–Н...О водородных связей

Прочность этих взаимодействий существенно различается, о чем свидетельствует разница в межатомных расстояниях О...Н и более высокие

значения электронной плотности и ее лапласиана в критической точке КТ (3,–1) (таблица 3.7). Например, расстояния O2...H3A и O2...H5A составляют 2.496 и 2.677 Å. Энергии взаимодействий также существенно различаются и составили 11.12 и 6.41 кДж/моль для C5–H3A...O2 и C3–H5A...O2, соответственно. Также, кроме вышеуказанных связей, с помощью топологического анализа электронной плотности было выявлено C9–H9B...O7 взаимодействие, расстояние O...H которого больше суммы ван-дер-Ваальсовых радиусов на 0.164 Å. В кристалле **10** с помощью PIXEL расчетов были также обнаружены короткие H...H контакты между фенильной и изопропильной группой (операция симметрии 2–х,–1/2+у,1–z).

В кристаллах **11** и **12** за счет бифуркатных С–Н...О водородных связей образуются спиралевидные цепи (рисунок 3.16). Этот мотив, в отличие от **10**, образуется между метиленовым атомом водорода H3A и атомами кислорода O1 и O2 тетраоксазоканового кольца. При этом, следует отметить, что несмотря на то, что расстояние О...Н для C3–H3A...O2 и C3–H3A...O1 меньше суммы ван-дер-Ваальсовых радиусов на 0.154 и 0.022 Å, соответственно, по данным AIM расчетов критической точки КТ (3,–1), подтверждающей связывание между атомами водорода H3A и кислорода O1 не обнаружено.



Рисунок 3.16 – Фрагмент кристаллической упаковки соединений **11** и **12** с указанием межмолекулярных С–Н…О водородных связей
Для одной из молекул соединения **11**, кроме цепочек образуется дополнительная С–Н...О связь, которая связывает их между собой в стопки. Аналогичное явление наблюдается и для кристаллов соединения **12**. Энергии стабилизации связи С9–Н9В...О6 в **11** и **12** незначительно отличаются и равны 6.15 и 6.28 кДж/моль, соответственно (таблица 3.7). Отсутствие такой связи во второй молекуле, содержащейся в асимметричной ячейке кристалла **11**, объясняется различиями в их геометрии. Так, расстояние Н...О в первой молекуле равно 2.704 Å, а во второй – 2.918 Å (что значительно больше суммы ван-дер-Ваальсовых радиусов атомов кислорода и водорода). Еще одной отличительной особенностью между этой группой соединений является наличие в кристалле **12** более прочных С–Н...СІ контактов (2.890 Å) по сравнению с **11**, в котором эти контакты намного больше по длине (3.091 Å) и слабее. Интересно отметить также образование C1...Cl контактов в кристаллах молекул соединения **11**.

В кристалле **13** можно выделить винтовые оси второго порядка, вдоль которых формируется зигзагообразная цепочка из молекул, связанных между собой за счет С–Н...N взаимодействий (операция симметрии 1–х,–1/2+у,–z) (рисунок 3.17).



Рисунок 3.17 – Фрагмент кристаллической упаковки соединения 13

Взаимодействие C3-H3A...N19 имеет длину 2.578 Å, что значительно меньше суммы ван-дер-Ваальсовых радиусов атомов азота и водорода (2.7 Å). Значения топологических параметров критических точек, полученных с помощью теоретических расчетов в рамках квантовой теории атомов в молекулах составляют  $\rho(r) = 0.0115 \text{ e/au}^3$  для электронной плотности и  $\nabla^2 \rho(r) = 0.0348 \text{ e/au}^5$ , что указывает на сильное взаимодействие между атомами водорода и азота (таблица 3.6). Более того, электростатический вклад (кулоновский + поляризационный) составляет 54.5 % от общей энергии стабилизации для данного контакта, что свидетельствует о его электростатическом характере. Ортогонально зигзагообразным цепям образуются стопки из молекул, связанных между собой самыми сильными стабилизирующими С–Н…О водородными связями. Среди них СВЯЗИ и С22-Н22...О2, С22-Н22...О2 и С5-Н5В...О2 C22–H22...01 являются бифуркатными. Прочность этих взаимодействий существенно различается, о чем свидетельствует разница в межатомных расстояниях О...Н и углах С-Н...О. Так, расстояния О2...Н5В и О2...Н22 составляют 2.686 и 2.562 Å, соответственно, а углы C5-H5B...O2 и C22-H22...O2 – 168.57 и 154.07°, соответственно. В пользу более прочного связывания О2...Н22 говорит и более короткое расстояние О...Н и более высокие по модулю значения электронной плотности (таблица 3.7) и ее лапласиана в КТ (3,-1) по сравнению с О2...Н5В. Вторая пара бифуркатных связей возникает между атомом водорода Н22 оксазольного фрагмента и атомами кислорода (О8 и О7) тетраоксазоканового кольца. Расстояние Н22...О1 составляет 2.571 Å, а угол равен 161.28°, что немного больше аналогичных параметров для связи С22-Н22...О2. Топологические параметры связей и энергия взаимодействия этих связей практически идентичны, за исключением эллиптичности. Высокое значение эллиптичности для С22-Н22...О1 взаимодействия указывает на его динамическую нестабильность. Также с помощью топологического анализа электронной плотности была выявлена С10-Н10...О7 связь (таблица 3.7).

Таким образом, в кристаллах **1–8**, **10–12** молекулы стабилизированы преимущественно за счет С–Н...О водородных связей, тогда как в **9** и **13** дополнительно образуются О–Н...О и С–Н...N межмолекулярные взаимодействия.

# **3.2** Структурные особенности ряда производных тетраоксаспирододекан диаминов

С целью определения конформаций и межмолекулярных взаимодействий, реализующихся в кристаллах пероксидов с экзоциклическими атомами азота, проведен анализ четырех новых структур тетраоксаспирододекан диаминов (рисунок 3.18).

## 3.2.1 Молекулярная структура производных тетраоксаспирододекан диаминов

Установлено, что торсионный угол N20–C10–C9–N13 между *N*-арильными заместителями составляет соответственно –73.0(3), –79.4(2), –68.8(4) и –75.07(6)° для соединений **14**, **15**, **16** и **17**, что указывает на *гош*-конформацию относительно связи C9–C10. Наибольший угол характерен для структуры **15** с *орто*-фторарильными заместителями при атоме азота, поскольку это приводит к минимальному стерическому напряжению между ними. Таким образом, можно сделать вывод, что природа и положение атомов галогенов в бензольных фрагментах слабо влияет на геометрические параметры исследованных молекул **14–17**. Вероятно, объемные заместители при атомах C9 и C10 вызывают скручивание по связи C9–C10 и *твист*-конформацию цикла.

В литературе найдены системы, содержащие аналогичный семичленный тетраоксепановый цикл, который в кристаллическом состоянии может принимать конформации *кресло* (код в КБСД QAQFAP) [94] и *твист-кресло* (код в КБСД QONLOU) [97]. Следует отметить, что в соединении QONLOU тетраоксипиновое кольцо аннелировано с норборнановым фрагментом, в то время как в QONLOU оно имеет спиро-сочленение с замещенным циклогексановым фрагментом. С помощью рентгеноструктурного анализа установлено, что в соединениях **14–17** тетраоксепановое кольцо принимает конформацию *твист-кресло* (рисунок 3.18). Амплитуда складчатости тетраоксепановых циклов лежит в узком диапазоне от

0.970 до 1.0072 Å, что говорит о близости конформаций при их сравнении по методу Кремера-Попла.



Рисунок 3.18 – Молекулярные структуры соединений **14–17**. Атомы представлены эллипсоидами тепловых колебаний (*p* = 30%)

Торсионные углы во всех четырех структурах имеют одинаковые значения и соответствуют значениям для QONLOU (таблица 3.8). Торсионные углы C1–O7–O8–C9, C10–O11–O12–C1, O7–C1–O12–O11 и O12–C1–O7–O8 в 15 немного больше (~1–2°) по сравнению с 14, 16 и 17. С другой стороны, торсионные углы C10–C9–O8–O7, O8–C9–C10–O11 и C9–C10–O11–O12 в 14, 16 и 17 больше по сравнению с таковыми в 15. Было выдвинуто предположение, что различия торсионного угла обусловлены различными межмолекулярными взаимодействиями, небольшими изменениями стереоэлектронных эффектов и кристаллической упаковкой.

Торсионный угол	14	15	16	17	QAQFAP	QONLOU
C1-O7-O8-C9	104.20(2)	106.24(15)	103.70(3)	105.07(5)	97.69(14)	102.4(3)
C10-C9-O8-O7	-74.50(2)	-70.73(17)	-76.50(3)	-76.81(5)	-76.33(14)	-70.6(3)
O8-C9-C10-O11	51.20(3)	44.60(2)	54.80(4)	54.34(6)	1.74(15)	52.6(3)
C9-C10-O11-O12	-72.80(2)	-69.08(17)	-75.80(3)	-75.42(5)	74.89(13)	-77.8(3)
C10-O11-O12-C1	103.67(19)	105.64(15)	103.50(3)	104.21(4)	-98.09(14)	103.9(3)
07-C1-O12-O11	-48.00(2)	-48.95(16)	-46.70(3)	-47.79(5)	75.39(17)	-44.5(3)
012-C1-07-08	-45.20(2)	-47.03(17)	-45.50(3)	-45.40(6)	-74.84(15)	-48.3(3)

Таблица 3.8 – Торсионные углы в тетраоксепановом кольце, в °

Гипотетически молекула имеет плоскость симметрии, проходящую через атомы C1 и C4, а также середину связи C9–C10, что должно приводить к эквивалентности длин связей. В действительности, C–O и O–O связи близки друг к другу относительно условной плоскости симметрии в тетраоксепановом цикле соединений **14–17** (таблица 3.9).

Таблица 3.9 – Геометрические параметры структур 14–17

Параметр	14	15	16	17
C1–O7	1.423(3)	1.427(2)	1.431(4)	1.437(6)
07–08	1.458(3)	1.4652(17)	1.463(3)	1.450(6)
O8–C9	1.444(3)	1.448(2)	1.454(4)	1.463(9)
C9–C10	1.527(3)	1.541(3)	1.525(4)	1.536(6)
C10–O11	1.447(3)	1.446(2)	1.449(4)	1.451(7)
O11–O12	1.464(2)	1.468(2)	1.464(3)	1.472(8)
O12–C1	1.430(3)	1.427(2)	1.423(3)	1.436(8)
C9–N13	1.404(3)	1.404(2)	1.382(4)	1.396(7)
N13-C14	1.390(3)	1.396(3)	1.417(4)	1.404(6)
C10–N20	1.404(3)	1.405(2)	1.407(4)	1.417(8)
N20-C21	1.401(3)	1.400(2)	1.402(4)	1.400(7)
ΣΝ13	356.0	359.5	358.8	356.86
ΣΝ20	353.8	359.5	359.4	357.95

Так, например, длина связей С1–О7 и С1–О12 в структуре 14 составляет 1.423(3) и 1.430(3) Å, соответственно, тогда как С–N связи равны между собой и составляют 1.404(3) Å. Длины С–О связей на участке О–С–О в структуре QAQFAP составляют 1.416, а в QONLOU – 1.426 и 1.432 Å. В то же время, длина С–О связей на участке О–С–С–О в QAQFAP составляет 1.444 Å, а в QONLOU – 1.429 и 1.459 Å. Таким образом, найденные в литературе длины С–О связей имеют достаточно широкий диапазон, и полученные данные для исследуемых соединений входят в этот интервал (таблица 3.9). Длины О–О связей принимают меньшие значения по сравнению с литературными данными. Так, длина О–О связей в соединении

QAQFAP, найденное в КБСД, составляет 1.468 и 1.483 Å, тогда как в QONLOU – 1.473 Å. В случае исследуемых соединений, указанные длины связей лежат в несколько меньшем диапазоне от 1.450 до 1.472 Å. Длины С–N связей в исследуемых структурах **14–17** также меньше известных в литературе среднестатистических значений (1.469 Å). Так, например, в **14** разница между длиной N13–C14, N20–C21, N13–C9 и N20–C10 связей и среднестатистической длиной С–N связи составляет 0.08, 0.069, 0.066 и 0.066 Å, соответственно.

Во всех молекулах атомы азота имеют плоскую конформацию (сумма углов при атоме азота ~360°), что является следствием сопряжения между  $\pi$ -системой ароматического заместителя и неподеленной электронной парой атома азота. Также, необходимо отметить псевдо-экваториальную ориентацию галогензамещенных анилиновых фрагментов по отношению к тетраоксепановому циклу, что свидетельствует о наличии аномерного эффекта.

Топологический анализ распределения электронной плотности с помощью AIMAll (таблица 3.10) показал, что наибольшая электронная плотность и ее лапласиан в KT(3,–1) характерны для C–N связей, что свидетельствует об их высокой прочности. Например, в структуре **16** лапласиан электронной плотности в KT(3,–1) связей C9–N13, N13–C14, C10–N20 и N20–C21 сравним с лапласианом в критических точках двойных связей и составляет –1.203, –1.015, –1.075 и –1.047 е/аu<sup>5</sup>, соответственно. Чуть меньшие значения лапласиана электронной плотности в критических точках С–O связей свидетельствуют о меньшем сжатии и прочности электронной плотности в этих областях в сравнении с С–N связями. Анализ топологических параметров KT(3,–1) С–O связей показал корреляцию длин связей с величиной электронной плотности и ее лапласиана. Электронная плотность принимает значения в пределах 0.24–0.28 е/au<sup>3</sup>, а лапласиан электронной плотности изменяется от 0.58 до 0.69 е/au<sup>5</sup>.

Для исследуемых соединений **14–17** пероксидные связи характеризуются крайне низкими значениями электронной плотности и ее лапласиана в критических точках связи, что указывает на уменьшение электронной плотности в них. Распределение электронной плотности в тетраоксановом цикле говорит о легкости

78

его разрыва в области О–О связей. Эллиптичность в КТ(3,–1) принимает весьма низкие значения, показывающие небольшой вклад *π*-компоненты в связывании.

Таблица 3.10 – Топологические параметры в критических точках некоторых связей в соединениях **14–17** 

Связь	$\rho(r)$ , e/au <sup>3</sup>	$-\nabla^2 \rho(r)$ , e/au <sup>5</sup>	3	$\rho(r)$ , e/au <sup>3</sup>	$-\nabla^2 \rho(r)$ , e/au <sup>5</sup>	3		
	14			15				
C1-07	0.264	0.591	0.150	0.262	0.585	0.138		
07–08	0.274	0.019	0.031	0.268	0.005	0.032		
O8–C9	0.255	0.601	0.139	0.252	0.590	0.136		
C9-C10	0.263	0.662	0.055	0.256	0.629	0.050		
C10-O11	0.251	0.580	0.118	0.252	0.590	0.136		
011-012	0.269	0.003	0.030	0.270	0.009	0.032		
O12C1	0.259	0.580	0.136	0.263	0.597	0.145		
C9-N13	0.301	0.999	0.016	0.301	0.996	0.034		
N13-C14	0.303	0.930	0.072	0.297	0.929	0.095		
C10-N20	0.302	1.007	0.005	0.300	0.991	0.032		
N20-C21	0.297	0.924	0.070	0.298	0.923	0.093		
	16							
C1-07	0.260	0.685	0.187	0.2563	0.6006	0.1371		
07–08	0.268	0.099	0.029	0.2775	0.0287	0.0303		
O8–C9	0.247	0.688	0.100	0.2497	0.5799	0.1371		
C9-C10	0.261	0.678	0.045	0.2643	0.6672	0.0539		
C10-O11	0.245	0.679	0.097	0.2525	0.5883	0.1204		
011-012	0.269	0.102	0.029	0.2634	-0.0140	0.0314		
O12C1	0.259	0.661	0.190	0.2631	0.5707	0.1447		
C9-N13	0.318	1.203	0.048	0.3070	1.0188	0.0177		
N13-C14	0.292	1.015	0.040	0.2984	0.9120	0.0732		
C10-N20	0.303	1.075	0.032	0.2903	0.9226	0.0065		
N20-C21	0.296	1.047	0.040	0.30	0.9095	0.0607		

Таким образом, установлено, что в кристаллическом состоянии независимо от типа галогена при фенильном фрагменте тетраоксепановое кольцо принимает конформацию твист-кресло. Детально изучено геометрическое строение (торсионные углы, длины связей) тетраоксаспирододекан диаминов 14–17. Длины С-N связей гораздо короче стандартных значений, тогда как для гомополярных О-О связей значения длин изменяются в диапазоне от 1.450 до 1.472 Å. В случае С-О связей наблюдается некоторый разброс данных (1.423-1.463 Å), которые больше или меньше среднестатистического значения (1.43 Å) (таблица 3.9). Такой разброс значений длин С-О связей может быть обусловлен влиянием заместителей и участием атома кислорода в двух стереоэлектронных взаимодействиях. В результате, наблюдаемое несоответствие длин С-О и С-N связей литературным значениям, также уплощение атома азота является проявлением a

стереоэлектронных эффектов в структурах **14–17**. Однако, учитывая симметричное строение молекулы и неэквивалентность некоторых связей, также можно судить о влиянии межмолекулярных взаимодействий.

#### 3.2.2 Стереоэлектронные эффекты в тетраоксаспирододекан диаминах

Для подтверждения наличия стереоэлектронных эффектов в соединениях 14– 17 были построены проеции Ньюмена и проведен анализ с помощью метода натуральных связевых орбиталей (рисунок Б8 приложения). Результаты проведенного NBO анализа для соединений 14–17 представлены в таблице 3.11.

Таблица 3.11 – Значения энергии взаимодействия, полученные по данным анализа NBO, для внутримолекулярных взаимодействий изолированных молекул **14–17** (в кДж/моль)

Взаимодействующие фрагменты	14	15	16	17
$n(O12) \rightarrow \sigma^*(C1-O7)$	44.81	45.19	45.14	44.31
$n(O7) \rightarrow \sigma^*(C1-O12)$	44.02	43.47	44.31	42.26
$n(O8) \rightarrow \sigma^*(C9-C10)$	32.64	31.46	30.46	29.46
$n(O11) \rightarrow \sigma^*(C9-C10)$	31.17	31.51	29.54	30.92
$n(O8) \rightarrow \sigma^*(C9-N13)$	3.35	3.22	3.60	3.18
$n(O11) \rightarrow \sigma^*(C10-N20)$	3.68	3.64	3.35	3.93
$n(N20) \rightarrow \sigma^*(C10-O11)$	75.48	71.59	76.07	71.92
$n(N13) \rightarrow \sigma^*(C9-O8)$	72.47	77.61	86.48	78.62
$LP(O8) \rightarrow \sigma^*(O7-C1)$	6.61	6.32	7.32	6.53
$LP(O7) \rightarrow \sigma^{*}(O8-C9)$	5.86	5.65	6.11	5.65
$LP(O12) \rightarrow \sigma^{*}(O11-C10)$	5.77	5.77	6.36	6.40
$LP(O11) \rightarrow \sigma^*(O12C1)$	6.86	6.23	6.82	7.91

На участке O7–C1–O12 наблюдается взаимодействие неподеленной пары атома кислорода O7 с сигма разрыхляющей орбиталью C1–O12 связи ( $n_{07}\rightarrow\sigma^*_{C1-O12}$ ), так и в обратном направлении – между неподеленной электронной парой атома O12 и сигма разрыхляющей орбиталью C1–O7 связи ( $n_{012}\rightarrow\sigma^*_{C1-O7}$ ). Интересно отметить, что в ряду соединений **14–17** значения энергии взаимодействий  $n_{07}\rightarrow\sigma^*_{C1-O12}$  и  $n_{012}\rightarrow\sigma^*_{C1-O7}$  незначительно отличаются, при этом

наибольшее наблюдается в структуре **16** и составляет 44.31 кДж/моль, тогда как наименьшее у **14** – 44.02 кДж/моль (рисунок 3.19).



Рисунок 3.19 – Проекции Ньюмена и соответствующие им схемы стереоэлектронных взаимодействий п→о\* в структуре для соединения 14

Следует отметить, что самое сильное взаимодействие между неподеленной электронной парой атома О12 и о\* С1-О7 наблюдается в структуре 16 17 (44.81 (45.19 кДж/моль) И минимально кДж/моль). Аналогичные В стереоэлектронные взаимодействия отмечены авторами других работ [174; 182]. Большие энергии характерны для n<sub>N</sub>→σ\*<sub>C-O</sub> взаимодействий (от 71.59 до 86.48 кДж/моль). Следует отметить, что взаимодействие между атомом азота N13 и антисвязывающей орбиталью С9–О8 связи в структуре 16 наибольшее среди всех  $n_N \rightarrow \sigma^*_{C-O}$  взаимодействий по сравнению со структурами 14, 15 и 17, что ведет к N13-C9 связи (1.382(5) Å). укорочению Отличительной значительному особенностью взаимодействий на N-C-O участке для тетраоксепанов 14-17 в

отличие от тетраоксазоканов **1-13**, описанных нами выше [183], является наличие очень слабых  $n_0 \rightarrow \sigma^*_{C-N}$  и относительно сильных  $n_0 \rightarrow \sigma^*_{C-C}$  взаимодействий (таблица 3.11). Слабость данных взаимодействий объясняется *анти*-ориентацией неподеленной электронной пары атома кислорода с С–С и С–Н связями, и *гош* расположением относительно С–N связи (рисунок 3.19).

Таким образом, в ряду исследуемых соединений выявлены стереоэлектронные эффекты, которые проявляются на О–С–О, двух N–С–О, двух О–С–С и четырех О–О–С участках.

## 3.2.3 Внутримолекулярные взаимодействия в тетраоксаспирододекан диаминах

Ориентация арильных заместителей в исследуемых структурах создает благоприятные условия для образования С–Н...О и Н...Н внутримолекулярных взаимодействий (рисунок 3.20). Так в структуре 14 между протонами арильного фрагмента (Н19 и Н22) и атомами водорода тетраксепанового кольца (Н9 и Н10) формируются Н...Н взаимодействия, расстояние между водородными атомами которых составляет 2.209 и 2.235 Å, соответственно. В структуре **15**, в отличие от 14, в дополнение к H9...H22 короткому контакту между атомом кислорода тетраоксепанового цикла и атомом водорода арильного фрагмента образуется С19-Н19...О8 внутримолекулярная связь. Для соединения 16 установлено формирование С22-Н22...О11 водородной связи, а также Н9...Н19 и Н10...Н22 коротких контактов. В структуре 17, аналогично 14, образуются Н9...Н19 и расстояние которыми H10...H22 внутримолекулярные контакты, между незначительно отличается от вышеуказанных связей и равна 2.215 и 2.240 Å соответственно.

При этом важно отметить, что согласно топологическому анализу электронной плотности в рамках теории Бейдера «Атомы в молекулах» в структурах **14-17** в области предположительного формирования С–Н...О связей и Н...Н взаимодействий критических точек связи КТ(3,–1) не обнаружено.



Рисунок 3.20 – Внутримолекулярные взаимодействия в структурах 14-17

С целью установить влияние внутримолекулярных взаимодействий на конформацию цикла был произведен сравнительный анализ характера образования невалентных связей и амплитуды складчатости тетраоксепанового цикла. В результате было выявлено, что амплитуды складчатости (Q) гетероциклов молекул **14–17** изменяются в пределах от 0.970(3) до 1.0072(14) Å.

### 3.2.4 Межмолекулярные взаимодействия в тетраоксаспирододекан диаминах

Для проверки влияния межмолекулярных взаимодействий на конформацию тетраоксепанового кольца был проведен их комплексный анализ.

83

Таблица 3.12 – Топологические параметры электронной плотности в КТ (3,-1) для межмолекулярных взаимодействий соединений 14-17

Связь	НАÅ	D–H…A,	$\rho(r) e/au^3$	$\nabla^2 \rho(\underline{r}),$	ę	E,	
СБИЗБ	11	0	<i>p</i> ( <i>r</i> ), <i>cr</i> ad	e/au <sup>5</sup>	U	кДж/моль	
14							
N13-H13012	2.43(3)	157.7(3)	0.0133	0.0455	0.0856	13.93	
C22–H22N13	2.81(2)	155.6(18)	0.008	0.0235	0.0257	6.03	
С23-Н23О8	2.53(19)	126.1(18)	0.0104	0.0378	0.1242	9.58	
C15-H15012	2.63(16)	141.8(19)	0.0092	0.0312	0.0692	7.99	
С4–Н4Аπ	3.06(12)	147.2(2)	0.0061	0.0183	1.7236	3.43	
C5–H5A…N20	3.14(3)	156.5(18)	0.0041	0.0133	0.6366	2.76	
C6–H6ACl2	3.30(9)	116.3(19)	0.0037	0.0111	0.7371	1.97	
С16-Н16π	2.91(11)	165.2(19)	0.0085	0.0277	0.6231	5.65	
N20-H20Cl1	3.49(4)	117.2(3)	0.0032	0.0108	0.3080	1.84	
С2–Н2Аπ	3.31(12)	131.8(17)	0.0059	0.0189	0.7406	3.56	
N20-H20Cl2	2.89(4)	161.4(3)	0.0019	0.0306	0.0616	6.15	
C25–H25N13	3.40(2)	168.2(2)	0.0023	0.0082	1.1784	1.30	
С25-Н25π	3.20(12)	125.6(18)	0.0079	0.0244	0.2723	4.85	
C26–H26…Cl2	3.15(8)	148.6(18)	0.0052	0.0175	0.1753	3.01	
		1	5				
C4–H4B…F2	3.04(15)	103.9(16)	0.0032	0.0162	0.5805	2.51	
C3–H3B…F2	2.67(14)	134.4(14)	0.0047	0.0220	0.1460	4.06	
C17–H17O8	2.72(12)	170.5(19)	0.0071	0.0263	0.0573	6.57	
N20-H20012	2.63(3)	156.3(2)	0.0082	0.0300	0.0911	7.49	
N13-H1307	2.39(3)	160.9(2)	0.0148	0.0485	0.0798	15.48	
С6-Н6Вπ	3.02(10)	140.9(13)	0.0099	0.0298	0.2327	6.57	
С2–Н2А…π	3.03(10)	145.7(12)	0.0083	0.0251	0.5809	5.10	
C2–H2B…F2	2.70(14)	154.2(13)	0.0057	0.0251	0.0321	4.98	
C5–H5A…F2	2.47(14)	151.9(15)	0.0099	0.0387	0.0173	10.25	
C10-H10O7	2.89(14)	145.8(11)	0.0055	0.0194	0.0913	3.93	
С9-Н9012	2.86(13)	152.7(11)	0.0054	0.0194	0.2455	3.81	
		1	6				
$\pi\pi$	3.44(4)	-	0.0050	0.0143	0.4511	2.89	
C22–H22…F1	2.50(2)	133.5(3)	0.0095	0.0389	0.0257	9.58	
N20–H20…F1	2.65(5)	132.7(4)	0.0080	0.0351	0.0236	8.28	
C5–H5B…F2	2.53(2)	170.3(3)	0.0092	0.0355	0.0096	8.91	
H6AH23	3.07	-	0.0037	0.0130	0.3114	1.97	
С23-Н23О8	2.58(2)	134.1(3)	0.0091	0.0326	0.0387	8.16	
C22-H22N13	2.90(3)	159.6(3)	0.0065	0.0161	0.0779	4.48	
N13-H13O12	2.26(1)	150.3(6)	0.0117	0.0401	0.0854	11.97	
C5–H5A…N13	3.32(4)	154.7(2)	0.0035	0.0135	0.1107	1.84	
C5–H5A…N20	3.11(3)	150.3(2)	0.0045	0.0143	0.5693	3.01	
С15-Н15О12	2.63(2)	143.2(2)	0.0095	0.0313	0.0461	8.16	
С4–Н4В…π	3.01(16)	149.2(3)	0.0041	0.0126	2.8071	2.34	
С23-Н23О7	3.19(3)	119.2(3)	0.0025	0.0110	0.8347	1.72	
С22-Н22О11	3.08(2)	145.3(3)	0.0037	0.0145	0.1839	2.51	
С19-Н19π	3.60(15)	118.7(2)	0.0038	0.0116	0.3165	1.97	
С9–Н9…π	3.61(16)	174.4(19)	0.0066	0.0199	0.3468	3.81	

17							
C5–H5A…Br1	3.21(7)	146.9(4)	0.0056	0.0158	0.00912	3.15	
С16-Н16π	2.74(4)	160.6(4)	0.0085	0.0291	0.6734	5.78	
С2–Н2Вπ	2.88(5)	158.4(4)	0.0053	0.0171	1.1222	3.15	
C6–H6BBr2	3.36(7)	119.5(4)	0.0042	0.0121	0.3551	2.36	
С23-Н23О8	2.54(4)	125.2(4)	0.0103	0.0390	0.1427	9.85	
С22-Н22О8	2.89(4)	111.7(4)	0.0050	0.0217	12.5712	4.07	
C22-H22N13	2.79(5)	157.4(4)	0.0088	0.0259	0.0285	6.83	
N13-H13012	2.42(6)	155.3(6)	0.0134	0.0467	0.1047	14.31	
С15-Н15О12	2.67(4)	142.4(3)	0.0091	0.0321	0.0769	8.14	
C3–H3A…N20	4.04(7)	136.7(4)	0.0039	0.0130	0.9668	2.49	
С5–Н5Вπ	3.71(2)	111.7(4)	0.0041	0.0130	0.7336	2.23	
С4–Н4В…π	3.09(3)	143.8(4)	0.0062	0.0192	1.1794	3.68	
C26–H26…Br2	3.21(7)	149.8(4)	0.0060	0.0180	0.1793	3.41	
N20–H20…Br2	3.01(5)	170.8(4)	0.0100	0.0311	0.0674	7.09	
Br2π	4.36(3)	-	0.0027	0.0072	0.4945	1.44	
С25-Н25π	3.28(2)	128.5(4)	0.0074	0.0233	0.1720	4.73	
H4AH19	2.82(16)	-	0.0027	0.0090	0.0669	1.31	
C4–H4AO7	3.19(4)	151.6(4)	0.0023	0.0097	0.1572	1.44	
C2–H2AO7	3.22(4)	147.1(4)	0.0027	0.0110	1.4074	1.71	
H2AH6B	2.55(10)	-	0.0047	0.0168	0.0472	2.63	
C19–H19Br1	3.56(8)	121.2(4)	0.0030	0.0087	0.3444	1.58	
C18–H18Br2	3.06(6)	138.1(4)	0.0077	0.0235	0.0566	4.73	
Br1Br2	3.66(10)	-	0.0076	0.0212	0.0880	4.33	

Независимая часть элементарной ячейки соединений 14–17 включает в себя одну молекулу. Все кристаллы рассматриваемой группы соединений относятся к моноклинной сингонии. В кристаллах между молекулами преимущественно формируются N–H…O, C–H…O и C–H…N водородные связи и короткие H…H взаимодействия (таблица 3.7), а также в зависимости от природы заместителя образуются C–H…X и N–H…X (X = F, Cl и Br) и C–H…π контакты. Молекулы 14–17 формируют в кристаллах 2D мотивы за счет N–H…O и C–H…O водородных связей.

Молекулы соединений 14 и 17 формируют в кристалле зигзагообразные цепи вдоль оси *b* за счет прочных N–H…O и C–H…O водородных связей (рисунок 3.21). Указанные связи характеризуются высокими значениями электронной плотности и ее лапласиана. Основываясь на топологических параметрах KT(3,-1)(таблица 3.12), N13–H13…O12 связь является самой прочной среди остальных, что указывает на ее значительный вклад в энергию стабилизации кристаллической структуры (E = 13.93 кДж/моль и E = 14.31 кДж/моль, соответственно). Бифуркатный атом кислорода O12 также формирует C15–H15...O12 связь, которая является самой слабой в мотиве, и ее длина составляет 2.632 и 2.672 Å, что немного больше суммы ван-дер-Ваальсовых радиусов на 0.032 и 0.072 Å соответственно для 14 и 17 (таблица 3.12). Кроме того, в мотиве также формируются С-Н...О взаимодействия между протоном Н23 фенильного фрагмента и атомом кислорода О8. Причем для 14 энергия взаимодействия С23-Н23...О8 больше на 16.5 %, чем для С15–Н15...О12. С помощью топологического анализа электронной плотности в рамках теории Бейдера «Атомы в молекулах» удалось также дополнительно обнаружить слабые С-H... и С-H... N взаимодействия. Энергия С-H... п контактов составляет не более 3.5 кДж/моль, а водородных связей С-Н... N – не более 2.8 кДж/моль. Согласно расчетам по методу PIXEL, данные взаимодействия преимущественно дисперсионные по происхождению, при этом вклад от электростатической энергии является сравнительно большим и составляет 40.8 %. Также, в кристаллах соединения 14, кроме перечисленных межмолекулярных взаимодействий, образуются слабые N20–H20...Сl2 и C25–H25... *т* связи, с помощью которых связываются между собой соседние зигзагообразные цепи.



Рисунок 3.21 – Фрагмент кристаллической упаковки соединений **14** и **17** с указанием межмолекулярных N–H…O и C–H…O водородных связей

В кристаллах **15** за счет сильных N13–H13...O7 и N20–H20...O12 водородных связей формируются цепи вдоль оси *с* (рисунок 3.22). Наиболее прочной в кристалле **15** является связь N13–H13...O7 (таблица 3.12), о чем свидетельствуют высокие значения электронной плотности и ее лапласиана в КТ(3,-1). Следует отметить, что N-H...О связи не эквивалентны о чем свидетельствуют геометрические и топологические параметры. Так, расстояние О...Н рассматриваемых связей составляет 2.394 Å в N13-H13...О7 связи и 2.631 Å – в N20–H20...O12 межмолекулярном взаимодействии, а энергия N13-H13...O7 связи на 7.99 кДж/моль больше, чем у N20-H20...O12. При этом, электростатический вклад в энергию связей составляет 41.69 %. С помощью топологического анализа электронной плотности в указанном мотиве (операция x, 1/2-y, -1/2+zслабые симметрии также выявлены относительно межмолекулярные C-H...F, C-H...O и C-H...π взаимодействия. Например, электронная плотность C10-H10...O7 (d<sub>07...H10</sub> = 2.888 Å) и C9-H9...O12  $(d_{O12...H9} = 2.863 \text{ Å})$  связей незначительно отличается между собой и составляет 0.0055 и 0.0054 e/au<sup>3</sup>, соответственно, их лапласиан равен 0.0194 e/au<sup>5</sup>, а энергии взаимодействия отличаются на 0.012 кДж/моль. Интересно отметить, что атомы кислорода О7 и О12 образуют бифуркатные межмолекулярные взаимодействия, при этом О...Н расстояния в С-Н...О связях, в отличие от N-H...O, больше суммы ван-дер-Ваальсовых радиусов. Вдоль оси *b* молекулы ориентированы по типу голова-к-хвосту, что создает благоприятные условия для образования C3–H3B...F2 водородных связей. Также топологический анализ электронной плотности с помощью AIMAll показал наличие еще одной связи между атомом фтора F2 и водорода H4B циклогексильного фрагмента, атомом которая, согласно топологическим параметрам, несколько слабее С3-Н3В... F2 связи. За счет С17-Н17...О8 связей, длина которых составляет 2.716 Å, что меньше суммы вандер-Ваальсовых радиусов на 3 %, молекулы связаны вдоль оси а. Относительно большие значения электронной плотности и ее лапласиана позволяют отнести С17-Н17...О8 связь к взаимодействиям средней силы. Также необходимо отметить образование между цепями π...π контактов, в которых вклад дисперсионной энергии составляет 85.3 %.



Рисунок 3.22 – Фрагмент кристаллической упаковки соединений **15** и **16** с указанием межмолекулярных N–H…O и C–H…O водородных связей

Кристаллическая упаковка соединения 16, также, как и для 14 и 17, формирует зигзагообразные цепочки за счет N-H...О и С-H...О водородных связей, которые образуют 2D мотив (рисунок 3.22). Наиболее прочная N13–H13...O12 связь среди рассматриваемых структур в **17** (E = 14.31 кДж/моль), тогда как самое маленькое значение энергии связи характерно для соединения 16 (E = 11.97 кДж/моль). Атом кислорода O12 соединений 14, 16 и 17, участвует в образовании однокомпонентных бифуркатных водородных связей, где донорами электронов являются атом водорода Н13, связанный с атомом азота, и атом водорода фенильного фрагмента H15. Следует отметить, что расстояние O12...H15 больше суммы ван-дер-Ваальсовых радиусов атомов кислорода и водорода (2.6 Å). В структуре 16 С23-Н23...О8 связь, возникающая между атомом водорода фенильного фрагмента Н23 и атомом кислорода пероксидной группы О23, эквивалентна по силе С15-Н15...О12 контакту, (энергия взаимодействия 8.16 кДж/моль, операция симметрии 1.5-х,-1/2+у,1/2-z) и имеет аналогичные значения электронной плотности и ее лапласиана в КТ(3,-1). Значение эллиптичности в КТ(3,-1) рассматриваемых взаимодействий во всех соединениях свидетельствует о незначительном вкладе π-компоненты. Согласно расчетам по методу PIXEL, преобладающие стабилизирующие контакты в кристалле 16 N13-H13...O12, C15-H15...O12 И C23–H23…O8 (операция симметрии 1/2-х,-1/2+у,1.5-z) являются дисперисонными по происхождению (64.9 % дисп.).

Также были выявлены многочисленные слабые C–H...N и C–H...π межмолекулярные взаимодействия.

Зигзагообразные цепи связываются друг с другом в кристалле **16** за счет формирования С–Н...F и N–Н...F взаимодействий. Аналогичные связи С–Н...Br и N–H...Br образуются между цепочками в кристаллах соединения **17**. При этом с помощью топологического анализа электронной плотности установлено, что энергия взаимодействия С–Н...F связей чуть меньше энергии взаимодействия N–H...O связей и составляет 9.58 и 8.91 кДж/моль для C22–H22...F1 и C5–H5B...F2, соответственно. Для соединения **16** N–H...F связи, длина которых составляет 2.654 Å, что больше суммы ван-дер-Ваальсовых радиусов (2.55 Å), слабее С–Н...F связей, тогда как в соединении **17** N–H...Br (E = 7.06 кДж/моль) взаимодействия намного сильнее С–H...Br (E = 3.41 кДж/моль) связей (таблица 3.12).

Также в кристалле соединения **16** выявлены слабые С–Н...О и С–Н...π взаимодействия. В кристалле **16** формируются C23–H23...O7 и C22–H22...O11 связи, которые характеризуются низкими значениями электронной плотности и ее лапласиана, и их длина больше суммы ван-дер-Ваальсовых радиусов на 0.589 и 0.477 Å, соответственно.

Таким образом, в кристаллах **14–17** молекулы стабилизированы преимущественно за счет N–H…O, C–H…O и C–H…N водородных связей, а также в зависимости от природы заместителя образуются C–H…X и N–H…X (X = F, Cl и Br) и C–H…π контакты.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках данной диссертационной работы исследована молекулярная и кристаллическая структура тринадцати спиро-тетраоксазоканов. Установлено что в молекулах спироадамантановых и спироциклоалкановых азапероксидов реализуется конформация восьмичленных гетероциклов *твист-ванна-кресло*, а для спироментоновых – *кресло-кресло* и *ванна-кресло*. Анализ натуральных

молекулярных орбиталей в рамках теоретического приближения B3LYP/6-31G(d,p) количественно позволил обнаружить И оценить стереоэлектронные взаимодействия  $n_0 \rightarrow \sigma^*_{C-0}$ ,  $n_0 \rightarrow \sigma^*_{C-N}$ ,  $n_N \rightarrow \sigma^*_{C-0}$  и  $n_0 \rightarrow \sigma^*_{O-C}$  на участках N–C–O, О-С-О и О-О-С. Показано, что энергия n<sub>N</sub>→σ\*<sub>С-О</sub> (66.15-94.60 кДж/моль) взаимодействий больше. чем для  $n_0 \rightarrow \sigma^*_{C-N}$  (10.13–54.10) кДж/моль). Взаимодействие неподеленной электронной пары атома кислорода С антисвязывающей σ\*-орбиталью С–О связи имеют значительно большую энергию по сравнению с n<sub>0</sub>→σ\*<sub>0-C</sub>. Проведен конформационный анализ и сравнение конформаций, реализуемых в кристаллах и в газовой фазе и показано, что в некоторых кристаллах реализуется конформация восьмичленного гетероцикла не совпадающая с глобальным минимумом из квантово-химических расчетов. Выполнена количественная оценка амплитуд складчатости циклов по методу Кремера-Попла. Выявлено, что полученные значения взаимосвязаны с типами формируемых внутримолекулярных взаимодействий. Анализ кристаллической упаковки и межмолекулярных взаимодействий позволил выявить, что в кристаллах 1–8, 10–12 молекулы стабилизированы преимущественно 3a счет внутримолекулярных С-Н...О водородных связей, тогда как в кристаллах 9 и 13 стабилизация конформаций осуществляется также и за счет сильных О-Н...О и С-Н... N межмолекулярных взаимодействий.

С целью определения конформаций и межмолекулярных взаимодействий, реализующихся в кристаллах пероксидов с экзоциклическими атомами азота, проведен анализ четырех новых структур тетраоксаспирододекан диаминов. Для всех этих структур характерна конформация *твист-кресло*. С помощью метода натуральных связевых орбиталей обнаружены стереоэлектронные взаимодействия на N–C–O, O–C–O, O–O–C и O–C–C участках. Установлено, что энергии  $n_O \rightarrow \sigma^*_{C-N}$  взаимодействий в тетраоксаспирододекан диаминах меньше, чем в тетраоксазоканах, а также выявлено наличие взаимодействия неподеленной электронной пары атома кислорода с  $\sigma^*$ - разрыхляющей орбиталью С–С связи с относительно большими значениями энергий взаимодействия. Как и для тетраоксазоканов, установлена взаимосвязь между амплитудой складчатости цикла и образующимися внутримолекулярными взаимодействиями. На основе анализа межмолекулярных взаимодействий выявлено, что в кристаллах преимущественно образуются N–H…O и C–H…O водородные связи.

Установленные особенности пространственного строения новых производных тетраоксазоканов и тетраоксаспирододекан диаминов будут способствовать поиску и целенаправленной разработке новых фармакологически перспективных соединений для медицины, обладающих потенциальной противомалярийной и противоопухолевой активностью.

### выводы

1. Впервые установлено пространственное строение тринадцати новых производных тетраоксазоканов И четырех новых производных тетраоксаспирододекан диаминов в кристаллическом состоянии. Установлено, что тетраоксазокановый цикл в производных спиро-адамантан и спиро-циклоалкан тетраоксазоканов принимает конформацию твист-ванна-кресло, тогда как в галогенфенильных производных 1-изопропил-4-метил-тетраокса-азаспиро тридеканов – кресло-кресло, а в 1-изопропил-4-метил-метилизооксазол-тетраоксаазаспиро тридекане — ванна-кресло. Установлено что конформация тетраоксепанового цикла в тетраоксаспирододекан диаминах – твист-кресло, не зависит от типа галогена и его положения в бензольных кольцах аминогрупп;

2. Выявлены стереоэлектронные взаимодействия на участках N-C-O, О-С-О и О-О-С ( $n_0 \rightarrow \sigma^*_{C-0}$ ,  $n_0 \rightarrow \sigma^*_{C-N}$ ,  $n_N \rightarrow \sigma^*_{C-0}$  и  $n_0 \rightarrow \sigma^*_{O-C}$ ), возникающие в тетраоксазокановом цикле рассмотренных соединений и установлено, что для всех исследованных соединений проявления стереоэлектронных эффектов двух наблюдаются на N-С-О участках независимо конформации OT восьмичленных циклов. При этом энергия взаимодействия n<sub>0</sub>→σ\*<sub>C-N</sub> в тетраоксазоканах больше по сравнению с тетраоксаспирододекан диаминами, вследствие эффективного перекрытия неподеленной электронной пары атома кислорода и C-N связи, достигаемого благодаря их анти-ориентации в тераоксазоканах, тогда как в тетраоксаспирододекан диаминах неподеленная электронная пара атома кислорода и С-N связь находятся в гош положении;

3. Методами компьютерного моделирования конформационных превращений с применением квантово-химических расчетов в рамках метода B3LYP/6-31G(d,p) установлено, что рассчитанные энергетически наиболее выгодные конформеры для фенил-, *p*-толил-, 4-фторфенил-, 4-хлорфенил- спироадамантан тетраоксазокана, 4-фторфенил-тетраоксаазаспиро-циклогексана, -циклогептана и -циклооктана (*твист-ванна-кресло*) 4-фторфенил-, 4-хлорфенил-и 3-хлорфенил-тетраоксаазаспиротридекана (*кресло-кресло*) соответствуют

В конформациям, наблюдаемым кристаллах. кристаллах В тетраоксаазаспиротридекан уксусной кислоты одновременно реализуются две и кресло-кресло, при конформации твист-ванна-кресло ЭТОМ значению глобального минимума соответствует конформация твист-ванна-кресло. Найдено, что реализуемая В кристаллах конформация цикла 2-метоксифенилспироадамантан тетраоксазокана (твист-ванна-кресло) и 4-метилизоксазолтетраоксаазаспиротридекана (ванна-кресло) отличается теоретически ОТ рассчитанной конформации кресло-кресло за счет влияния межмолекулярных взаимодействий.

4. Установлена определяющая роль слабых С–Н...О внутримолекулярных водородных связей и Н–Н взаимодействий на амплитуду складчатости оксазоканового и оксепанового циклов, которые фиксируют положения атомов кислорода относительно фенильных, адамантановых, циклоалкановых и ментоновых заместителей.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- ДАДП диацетон дипероксид
- ТАТП триацетон трипероксид
- NBO natural bond orbital (метод натуральных связевых орбиталей)
- КБСД Кембриджская база структурных данных
- ЯМР ядерный магнитный резонанс

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Clark, D. E. Peroxides and peroxide-forming compounds / D. E. Clark // Chemical Health and Safety. – 2001. – V. 8. – P. 12-22.

2. История науки: открытие «окисленной воды» [Электронный ресурс]. URL: https://indicator.ru/article/2017/05/04/tenar-tenarova-sin-perekis-vodoroda/.

3. Churakov, A. V. The preparation and crystal structures of novel perhydrates  $Ph_4X^+Hal^-\cdot nH_2O_2$ : anioic hydrogen-bonded chains containing hydrogen peroxide / A. V Churakov, P. V. Prikhodchenko, J. A. K. Howard // CrystEngComm. – 2005. – V. 7. – P. 664-669.

4. Kapustin, E. A. Oxidative stress of  $H_2O_2$  on N,N-dimethylglycine: formation of perhydrate crystals and more / E. A. Kapustin, V. S. Minkov, E. V Boldyreva // CrystEngComm. – 2014. – V. 16. – P. 10165-10168.

 Serra, M. A. Structure of an adenine-hydrogen peroxide adduct / M. A. Serra,
 B. K. Dorner, M. E. Silver // Acta Crystallographica Section C. – 1992. – V. 48. – P. 1957-1960.

6. Jakob, F. Synthesis and Properties of Chiral Pyrazolidines Derived from (+)-Pulegone
/ F. Jakob, E. Herdtweck, T. Bach // Chemistry – A European Journal. – 2010. – V. 16. –
P. 7537-7546.

7. Антоновский, В. Л. Физическая химия органических пероксидов /
В. Л. Антоновский, С. Л. Хурсан. – Москва : ИКЦ «Академкнига», 2003. – 391 с.

8. The Cambridge Structural Database / C. R. Groom, I. J. Bruno, M. P. Lightfoot,

S. C. Ward // Acta Crystallographica Section B. – 2016. – V. 72. – P. 171-179.

9. Dimesityldioxirane / W. Sander, K. Schroeder, S. Muthusamy [et al.] // Journal of the American Chemical Society. – 1997. – V. 119. – P. 7265-7270.

10. Илиел, Э. Основы органической стереохимии / Э. Илиел, С. Вайлен, М. Дойл; под ред. А. А. Бредихина. – Москва : Бином. Лаборатория знаний, 2012. – 704 с.

11. Crystal Structure of 2,4,5,7,9,10-Hexaoxa-1,3,6,8-tetraphenyltricyclo[6.2.0.0<sup>3,6</sup>] decane: An Authentic Bisdioxetane / W. Adam, E. Schmidt, E.-M. Peters [et al.] // Angewandte Chemie International Edition in English. – 1983. – V. 22. – P. 546-547.

12. Stereochemical studies of dioxetane formation with hindered olefins / Y. Kabe,
T. Takata, K. Ueno, W. Ando // Journal of the American Chemical Society. – 1984. –
V. 106. – P. 8174-8180.

13. Xanthenylideneadamantane 12-dioxetane. preparation, properties and its potential use as an inherently thermochemiluminescent label / A.C. Brouwer, J.C. Hummelen, T.M. Luider [et al.] // Tetrahedron Letters. – 1988. – V. 29. – P. 3137-3140.

14. Hess, J. Adamantylideneadamantane peroxide. A stable 1,2-dioxetane / J. Hess,
A. Vos // Acta Crystallographica Section B. – 1977. – V. 33. – P. 3527-3530.

15. Energetic Materials Trends in 5- and 6-Membered Cyclic Peroxides Containing Hydroperoxy and Hydroxy Substituents / N.-D. H. Gamage, B. Stiasny, E. G. Kratz [et al.] // European Journal of Inorganic Chemistry. – 2016. – V. 2016. – P. 5036-5043.

16. Ozonolysis of cyclopentadiene derivatives. Competitive participation of [3+2] and [3+4] cycloadditions of carbonyl oxide moieties to  $\alpha,\beta$ - unsaturated carbonyl groups / M. Mori, H. Yamakoshi, M. Nojima [et al.] // Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1. – 1993. – P. 1335-1343.

17. Bioactive norsesterterpene 1,2-dioxanes from a Thai sponge, Mycale sp / J. Tanaka,
T. Higa, K. Suwanborirux [et al.] // The Journal of Organic Chemistry. – 1993. – V. 58. –
P. 2999-3002.

18. A carbonyl oxide route to antimalarial yingzhaosu A analogues: Synthesis and antimalarial activity / P. M. O'Neill, N. L. Searle, K. J. Raynes [et al.] // Tetrahedron Letters. – 1998. – V. 39. – P. 6065-6068.

19. Liu, D. 3-Hydroxy-8-oxo-3-nor-methylchamigrane-2,7-peroxide / D. Liu // Acta Crystallographica Section E. – 2010. – V. 66. – P. o1875.

20. Roe, A. N. Serial cyclization: studies in the mechanism and stereochemistry of peroxy radical cyclization / A. N. Roe, A. T. McPhail, N. A. Porter // Journal of the American Chemical Society. – 1983. – V. 105. – P. 1199-1203.

21. Haraldsson, G. G. Stereoselective epoxidation of a 5,6,6-trisubstituted cyclohex-2enone / G. G. Haraldsson, L. A. Paquette, J. P. Springer // Journal of the Chemical Society, Chemical Communications. – 1985. – P. 1035-1036.

22. Seguchi, K. Crystal Structure of 2,5-Di(3,4-dimethoxyphenyl)-8,8-dimethyl-3,4-

dioxa-bicyclo[4.3.0]nonane-7,9-dione / K. Seguchi, K. Matsumoto // Analytical Sciences: X-ray Structure Analysis Online. – 2004. – V. 20. – P. x169-x170.

23. Cerium-Catalyzed, Aerobic Oxidative Synthesis of 1,2-Dioxane Derivatives from Styrene and Their Fragmentation into 1,4-Dicarbonyl Compounds / M. Rössle, T. Werner, W. Frey, J. Christoffers // European Journal of Organic Chemistry. – 2005. – V. 2005. – P. 5031-5038.

24. Robinson, T. V. 5-Bromospiro[1,2-dioxane-4,40-tricyclo-[4.3.1.13,8]undecane] -30ol / T. V Robinson, D. K. Taylor, E. R. T. Tiekink // Acta Crystallographica Section E. – 2010. – V. 66. – P. o247.

25. Pierrot, M. Ozonolysis; intramolecular trapping of the «Criegee intermediate». X-Ray analysis and anomeric effect in a 6-hydroxy-3-methoxy-1,2-dioxane / M. Pierrot, M. El Idrissi, M. Santelli // Tetrahedron Letters. – 1989. – V. 30. – P. 461-462.

26. Ghorai, P. Synthesis of Spiro-bisperoxyketals / P. Ghorai, P. H. Dussault, C. Hu // Organic Letters. – 2008. – V. 10. – P. 2401-2404.

27. Chemical studies of marine invertebrates. Part 46. Confirmation of the molecular structure of sigmosceptrellin-B by X-ray diffraction analysis / C. Piccinni-Leopardi, G. Germain, M. Van Meerssche [et al.] // Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2. – 1982. – P. 1523-1526.

28. Camerman, N. Structures of two isomeric bicyclic derivatives of 4hydroperoxyisophosphamide / N. Camerman, J. K. Fawcett, A. Camerman // Journal of Medicinal Chemistry. – 1983. – V. 26. – P. 683-686.

29. Horasan-Kishali, N. Regio- and Stereocontrolled Synthesis of  $(2R^*, 3R^*, 4R^*)$ -3,4-Dichloro-1,2,3,4,5,8-hexahydronaphthalen-2-yl Acetate via Tandem S<sub>N</sub>2' Reactions / N. Horasan-Kishali, E. Sahin, Y. Kara // Helvetica Chimica Acta. – 2006. – V. 89. – P. 1246-1253.

30. Sterns, M. Crystal and molecular structure of a root inhibitor from Eucalyptus grandis, 4-ethyl-1-hydroxy-4,8,8,10,10-pentamethyl-7,9-dioxo-2,3-dioxabicyclo [4.4.0]decene-5 / M. Sterns // Journal of Crystal and Molecular Structure. – 1971. – V. 1. – P. 373-381.

31. Yingzhaosu A analogues: synthesis by the ozonolysis of unsaturated hydroperoxides, structural analysis and determination of anti-malarial activity / T. Tokuyasu,

A. Masuyama, M. Nojima [et al.] // Tetrahedron. – 2001. – V. 57. – P. 5979-5989.

32. Structure of (1RS,4RS,7RS)-1,4,7-Trihydroxy-1,4,7-trimethyl-6,7dihydrocyclopenta[d][1,2]dioxin-5-one / G. Adembri, A. M. Celli, D. Donati [et al.] // Acta Crystallographica Section C. – 1987. – V. 43. – P. 69-71.

33. Pedersen, D. S. tert-Butyl N-(3,6-dihydro-1,2-dioxin-4-ylmethyl)carbamate /
D. S. Pedersen, D. K. Taylor, E. R. T. Tiekink // Acta Crystallographica Section E. –
2007. – V. 63. – P. o4301.

34. Peroxides of Sterically Hindered Derivatives of Schlenk Hydrocarbon Diradical /
A. Rajca, S. Rajca, S. R. Desai, V. W. Day // The Journal of Organic Chemistry. – 1997. –
V. 62. – P. 6524-6528.

35. Fourkas, J. T. Structure of cyclohexane tetramethylene diperoxide diamine /
J. T. Fourkas, W. P. Schaefer, R. E. Marsh // Acta Crystallographica Section C. – 1987. –
V. 43. – P. 278-280.

36. The x-ray crystal and molecular structure of an unusually stable cyclic organic peroxide / J. N. Brown, R. L. R. Towns, M. J. Kovelan, A. H. Andrist // The Journal of Organic Chemistry. – 1976. – V. 41. – P. 3756-3757.

37. Crystal and molecular structures of 8-bromo-6,7-dioxabicyclo[3.2.1]octane, 9-bromo-7,8-dioxabicyclo[4.2.1]nonane, and 10-bromo-8,9-dioxabicyclo[5.2.1]decane / A. J. Bloodworth, H. J. Eggelte, H. M. Dawes [et al.] // Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2. – 1986. – P. 991-994.

38. Crystal and molecular structure of 1,4-diphenyl-2,3-dioxabicyclo[2,2,1] heptane,  $C_{17}H_{16}O_2$  / D. A. Langs, M. G. Erman, G. T. DeTitta [et al.] // Journal of Crystal and Molecular Structure. – 1978. – V. 8. – P. 239-246.

39. 17-Acetoxymulinic acid / I. Brito, J. Bórquez, J. Albanez [et al.] // Acta Crystallographica Section E. – 2010. – V. 66. – P. o2452-o2453.

40. Karakurt, T. Molecular structure and vibrational and chemical shift assignments of (4R)-5-eno-4,7-epidioxy-3,7-O-methyl-1,2-O-(S)-trichloroethylidene-5,6,8-trideoxy-α-

D-threo-1,4-furano-4,7-diulo-octose by DFT and ab initio HF calculations / T. Karakurt, M. Dinçer, F. Çetin // Journal of Structural Chemistry. – 2015. – V. 56. – P. 887-899.

41. 9,10-Diphenyl-9,10-epidioxy-anthracene and 9,10-dihydro-10,10-dimethoxy-9-

phenylanthracen-9-ol / A. Usman, H.-K. Fun, Y. Li, J.-H. Xu // Acta Crystallographica Section C. – 2003. – V. 59. – P. o308-o310.

42. Crystal and molecular structure of 1,4-epoxy-4-(4-nitrophenylmethyl)-1-phenyl-1H-2,3-benzodioxepin-5(4H)-one / D. F. Mullica, J. D. Korp, W. O. Milligan [et al.] // Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2. – 1979. – P. 1703-1707.

43. Structure of 5,5,6-trimethyl-1,4-diphenyl-2,3,7-trioxa[2.2.1]bicycloheptane /
A. Syed, G. P. Kirschenheuter, V. Jain [et al.] // Acta Crystallographica Section C. – 1986.
– V. 42. – P. 1239-1242.

44. Structure of endo,endo-2,3-diphenylbornane-2,3-ozonide / E. Palomino, A.P. Schaap,
A. F. M. Maqsudur Rahman, M. J. Heeg // Acta Crystallographica Section C. – 1990. –
V. 46. – P. 1942-1944.

45. Structure of 1,2,2,3,3,4,4,5-octamethyl-6,7,8-trioxabicyclo[3.2.1]octane /
L. B. Jerzykiewicz, D. Dziewońska-Baran, J. Baran, T. Lis // Acta Crystallographica
Section C. – 1993. – V. 49. – P. 400-402.

46. Cuthbertson, E. 2,2,4,4-Tetramethyl-1,5-diphenyl-6,7,8-trioxa-3-thiabicyclo[3.2.1] octane / E. Cuthbertson, C. S. Frampton, D. D. MacNicol // Acta Crystallographica Section C. – 2000. – V. 56. – P. 1510-1511.

47. Acid-catalyzed cyclization of 3,3',4,4'-tetrahydro-1,1'-binaphthyl and single-crystal x-ray structure determination of a polycyclic stable ozonide / T. K. Dobbs, A. R. Taylor, J. A. Barnes [et al.] // The Journal of Organic Chemistry. – 1984. – V. 49. – P. 1030-1033.
48. Synthesis, x-ray analysis, and acidolysis of exo- and endo-1-methylindene ozonides / M. Miura, A. Ikegami, M. Nojima [et al.] // Journal of the American Chemical Society. – 1983. – V. 105. – P. 2414-2426.

49. Polycyclic ozonides and peroxides derived from Hexamethyl(Dewar Benzene) /
K. J. McCullough, S. Tanaka, K. Teshima, M. Nojima // Tetrahedron. – 1994. – V. 50. –
P. 7625-7634.

50. E-3,5-Dichloro-3,5-bis(chloromethyl)-1,2,4-trioxolane / K. Griesbaum,
K. J. McCullough, I. Perner [et al.] // Acta Crystallographica Section C. – 1997. – V. 53. –
P. 911-913.

51. Lee, K. The Stereochemical Assignment of the Ozonide 5-(2-Naphthyl)-3-phenyl-

1,2,4-trioxolane-3-carbonitrile / K. Lee, T. Huh, H. Yun // Acta Crystallographica Section C. – 1997. – V. 53. – P. 1325-1327.

52. Dong, Y. Short path syntheses of  $\alpha$ -diozonides by sequential ozonolyses of acetylenes and O-methyl oximes / Y. Dong, K. Griesbaum, K. J. McCullough // Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1. – 1997. – P. 1601-1604.

53. [3+2] Cycloadditions of carbonyl oxides to imines: an alternative approach to the synthesis of 1,2,4-dioxazolidines / K. J. McCullough, M. Mori, T. Tabuchi [et al.] // Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1. – 1995. – P. 41-48.

54. Griesbaum, K. N-Methoxy-1,2,4-Dioxazolidines by Ozonolysis Reactions /
K. Griesbaum, X. Liu, H. Henke // The Journal of Organic Chemistry. – 1998. – V. 63. –
P. 1086-1089.

55. Giordano, F. Structure of methyl 3-benzyl-5-phenyl-3H-1,2,4-dioxazole-3carboxylate / F. Giordano // Acta Crystallographica Section C. – 1992. – V. 48. – P. 2172-2174.

56. Groth, P. On the crystal structure of the ozonide 3-carbomethoxy-5-anisyl-1,2,4-trioxacyclopentane / P. Groth // Acta Chem. Scand. – 1970. – V. 24. – P. 2137-2148.

57. 1-Cyanomethyl-6,7,8-trioxabicyclo[3.2.1]octane / J.-R. Tzou, A. Huang,
F. F. Fleming [et al.] // Acta Crystallographica Section C. – 1996. – V. 52. – P. 1012-1014.

58. Buckleton, J.S. A Stable Ozonide / J. S. Buckleton, G. R. Clark, C. E. F. Rickard // Acta Crystallographica Section C. – 1995. – V. 51. – P. 494-495.

59. Isolation and characterisation of a stable ozonide during an attempted synthesis of structural analogues of sarkomycin / W. J. Cummins, M. G. B. Drew, J. Mann, E. B. Walsh // Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1. – 1983. – P. 167-171.

60. Bunnelle, W. H. Ozonolysis of cyclic vinyl ethers. Formation of anomalous alkoxy ozonides / W. H. Bunnelle, L. A. Meyer, E. O. Schlemper // Journal of the American Chemical Society. – 1989. – V. 111. – P. 7612-7613.

61. Bunnelle, W. H. Intramolecular carbonyl oxide-ester cycloaddition. Structure of a novel alkoxy ozonide / W. H. Bunnelle, E. O. Schlemper // Journal of the American

Chemical Society. - 1987. - V. 109. - P. 612-613.

62. Structural characterization of unusually stable polycyclic ozonides / R. C. Cusati,

U. A. Pereira, L. C. A. Barbosa [et al.] // Journal of Molecular Structure. – 2015. – V. 1082. – P. 151-161.

63. The transannular ozonide of 9-tert-butyl-10-methylanthracene / Y. Ito, A. Matsuura,

R. Otani [et al.] // Journal of the American Chemical Society. – 1983. – V. 105. – P. 5699-5700.

64. Allen, F.H. Structures of two derivatives of 1,2,4-trioxane / F. H. Allen, S. A. Bellard,
O. Kennard // Acta Crystallographica Section C. – 1986. – V. 42. – P. 829-832.

65. Structures of an ozonide, a spirocyclic acetal and a hydroperoxide derived from cyclopenteno-1,2,4-trioxanes / G. Bernardinelli, C. W. Jefford, J. Boukouvalas [et al.] // Acta Crystallographica Section C. – 1987. – V. 43. – P. 701-705.

66. Jefford, C. W. Mechanistic and Synthetic Studies on the Formation of 1,2,4-Trioxanes
Related to Arteannuin. Photooxygenation of a bicyclic dihydropyran / C. W. Jefford,
Y. Wang, G. Bernardinelli // Helvetica Chimica Acta. – 1988. – V. 71. – P. 2042-2052.

67. X-ray and <sup>13</sup>C NMR analyses of conformers of 5-arylamino-1,2,4-trioxan / H. Yamamoto, I. Nakai, C. Kashima [et al.] // Chemistry Letters. – 1983. – V. 12. – P. 1841-1844.

68. Synthesis and x-ray analysis of dihydro-1,2,4,5-trioxazine. Evidence of a stepwise mechanism for the [3+3] cycloaddition of carbonyl oxides with nitrones / M. Mori, T. Sugiyama, M. Nojima [et al.] // The Journal of Organic Chemistry. – 1992. – V. 57. – P. 2285-2294.

69. Novel spiroanellated 1,2,4-trioxanes with high in vitro antimalarial activities / A. G. Griesbeck, T. T. El-Idreesy, L.-O. Höinck [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2005. – V. 15. – P. 595-597.

70. Takenaka, A. 3-Isopropyl-6,6-dimethyl-5-(1-naphthylamino)-1,2,4-trioxane /
A. Takenaka, Y. Sasada, H. Yamamoto // Acta Crystallographica Section B. – 1977. –
V. 33. – P. 3564-3566.

71. The Formation of Bridged Bicyclic 1,2,4-Trioxanes by Intramolecular Capture of  $\beta$ -Hydroperoxy Cations / C. W. Jefford, F. Favarger, S. Ferro [et al.] // Helvetica Chimica

Acta. - 1986. - V. 69. - P. 1778-1786.

72. A New Approach to 1,2,4-Trioxanes form Cyclic Allylic Hydroperoxides /
C. W. Jefford, D. Jaggi, S. Kohmoto [et al.] // Helvetica Chimica Acta. – 1984. – V. 67. –
P. 2254-2260.

73. Laser initiated oxidative photoaddition of p-benzoquinone to cyclooctatetraene /
R. M. Wilson, E. J. Gardner, R. C. Elder [et al.] // Journal of the American Chemical Society. – 1974. – V. 96. – P. 2955-2963.

74. 1,2,4-Trioxan-5-ones, a new class of endoperoxides: structures of three representative derivatives / G. Bernardinelli, C. W. Jefford, G. D. Richardson, J. C. Rossier // Acta Crystallographica Section C. – 1991. – V. 47. – P. 388-392.

75. Synthesis, Structure, and Antimalarial Activity of Some Enantiomerically Pure, cisfused cyclopenteno-1,2,4-trioxanes / C. W. Jefford, S. Kohmoto, D. Jaggi [et al.] // Helvetica Chimica Acta. – 1995. – V. 78. – P. 647-662.

76. Griesbeck, A. G. Synthesis of spiroannulated and 3-arylated 1,2,4-trioxanes from mesitylol and methyl 4-hydroxytiglate by photooxygenation and peroxyacetalization /
A. G. Griesbeck, L.-O. Höinck, J. M. Neudörfl // Beilstein Journal of Organic Chemistry. – 2010. – V. 6. – P. 61.

77. Ushigoe, Y. New Synthetic Approaches to 1,2,4,5,7-Pentoxocane Derivatives /
Y. Ushigoe, M. Nojima, K. J. McCullough // Chemistry Letters. – 1995. – V. 24. – P. 705-706.

78. Chemical transformations of solvent-derived ozonolysis products: acid-catalysed reactions of  $\alpha$ -alkoxy  $\alpha'$ -hydroperoxy isochromans with aldehydes / K. J. McCullough, Y. Ushigoe, S. Tanaka [et al.] // Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1. – 1998. – P. 3059-3064.

79. Groth, P. Crystal Structure of 3,6-Spirodicyclooctylidene-1,2,4,5-tetraoxacyclohexane ("Dimeric Cyclooctanone Peroxide") / P. Groth // Acta Chem. Scand. – 1965. – V. 19. – P. 1497.

80. Groth, P. Crystal Structure of 3,6-Spiro-dicyclooctylidene-1,2,4,5tetraoxacyclohexane ("Dimeric Cyclooctanone Peroxide") / P. Groth // Acta Chem. Scand. – 1967. – V. 21. – P. 2695–2710. 81. Groth, P. Crystal Structure of 3,6-Spiro-dicyclohexylidene-1,2,4,5-tetraoxacyclohexane ("Dimeric Cyclohexanone Peroxide") / P. Groth // Acta Chem.
Scand. – 1967. – V. 21. – P. 2608-2630.

82. Groth, P. Crystal Structure of 3,6-Spiro-dicycloheptylidene-1,2,4,5-tetraoxyacyclohexane ("Dimeric Cycloheptanone Peroxide") / P. Groth // Acta Chem.
Scand. – 1967. – V. 21. – P. 2631-2646.

83. Groth, P. Crystal Structure of 3,6-Diphenyl-1,2,4,5-tetraoxacyclohexane / P. Groth // Acta Chem. Scand. – 1967. – V. 21. – P. 2711-2720.

84. Synthesis and X-ray analysis of 2,3,5,6,11-pentaoxabicyclo[5.3.1]undecanes /
M. Miura, A. Ikegami, M. Nojima [et al.] // Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1. – 1983. – P. 1657-1664.

85. Decomposition of Triacetone Triperoxide Is an Entropic Explosion / F. Dubnikova,
R. Kosloff, J. Almog [et al.] // Journal of the American Chemical Society. – 2005. –
V. 127. – P. 1146-1159.

86. Murray, R. W. Nuclear Magnetic Resonance Study of Conformational Isomerization in Acetone Diperoxide / R. W. Murray, P. R. Story, M. L. Kaplan // Journal of the American Chemical Society. – 1966. – V. 88. – P. 526-529.

87. Gelalcha, F. G. 3,3,6,6-Tetra-methyl-1,2,4,5-tetroxane: a twinned crystal structure /
F. G. Gelalcha, B. Schulze, P. Lönnecke // Acta Crystallographica Section C. – 2004. –
V. 60. – P. o180-o182.

88. Perhydroazulenes. 5. Preparation of perhydroazul-9(10)-en-4-one / H. O. House,
J. H. C. Lee, D. VanDerveer, J. E. Wissinger // The Journal of Organic Chemistry. – 1983.
– V. 48. – P. 5285-5288.

89. Chiang, C.-Y. The synthesis, X-ray structural analysis, and anomeric effect in trans-3,6-dimethoxy-1,2,4,5-tetroxane / C.-Y. Chiang, W. Butler, R. L. Kuczkowski // Journal of the Chemical Society, Chemical Communications. – 1988. – P. 465-466.

90. Synthesis and x-ray analysis of 1,2,4,5-trioxazinane / M. Mori, T. Sugiyama,
M. Nojima [et al.] // Journal of the American Chemical Society. – 1989. – V. 111. –
P. 6884-6885.

91. Rich Polymorphism in Triacetone-Triperoxide / O. Reany, M. Kapon,

M. Botoshansky, E. Keinan // Crystal Growth & Design. – 2009. – V. 9. – P. 3661-3670.
92. *Trans*-3,6-Dinonyl-1,2,4,5-tetroxane / G. Bernardinelli, C. W. Jefford, A. Jaber, J. Boukouvalas // Acta Crystallographica Section C. – 1990. – V. 46. – P. 2476-2478.

93. Synthesis of novel hydroperoxy-substituted 1,2,4,5-tetroxepanes and 1,2,4,5-tetroxocanes / Y. Nonami, Y. Ushigoe, A. Masuyama [et al.] // Tetrahedron Letters. – 1998. – V. 39. – P. 6597-6600.

94. Synthesis, crystal structure and antimalarial activity of novel 1,2,5,6-tetraoxacycloalkanes from 2,3-dihydroperoxy-2-phenylnorbornane / K. J. McCullough, Y. Nonami, A. Masuyama [et al.] // Tetrahedron Letters. – 1999. – V. 40. – P. 9151-9155.
95. Synthesis, crystal structure and anti-malarial activity of novel spiro-1,2,4,5-tetraoxacycloalkanes / K. Tsuchiya, Y. Hamada, A. Masuyama [et al.] // Tetrahedron Letters. – 1999. – V. 40. – P. 4077-4080.

96. New approaches to the synthesis of spiro-peroxylactones / K. J. McCullough,
H. Tokuhara, A. Masuyama, M. Nojima // Organic & Biomolecular Chemistry. – 2003. –
V. 1. – P. 1522-1527.

97. Synthesis, crystal structure and anti-malarial activity of functionalized spiro-1,2,4,5-tetraoxacycloalkanes from unsaturated hydroperoxy peracetals / Y. Nonami,
T. Tokuyasu, A. Masuyama [et al.] // Tetrahedron Letters. – 2000. – V. 41. – P. 4681-4684.

98. Cholic Acid Derivatives as 1,2,4,5-Tetraoxane Carriers: Structure and Antimalarial and Antiproliferative Activity / D. Opsenica, G. Pocsfalvi, Z. Juranić [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. – 2000. – V. 43. – P. 3274-3282.

99. Tetraoxane Antimalarials and Their Reaction with Fe(II) / I. Opsenica, N. Terzić, D. Opsenica [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. – 2006. – V. 49. – P. 3790-3799.
100. Mixed Steroidal 1,2,4,5-Tetraoxanes: Antimalarial and Antimycobacterial Activity/
B. A. Šolaja, N. Terzić, G. Pocsfalvi [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. – 2002. – V. 45. – P. 3331-3336.

101. Deoxycholic Acid-Derived Tetraoxane Antimalarials and Antiproliferatives / N. Terzić, D. Opsenica, D. Milić [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. – 2007. – V. 50. – P. 5118-5127.

102. The structure and antimalarial activity of dispiro-1,2,4,5-tetraoxanes derived from (+)-dihydrocarvone / Y. Dong, K. J. McCullough, S. Wittlin [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2010. – V. 20. – P. 6359-6361.

103. X-ray structural parameters and the thermal stability of 1,2-dioxetanes / W. Adam, L. A. Arias, A. Zahn [et al.] // Tetrahedron Letters. – 1982. – V. 23. – P. 3251-3254.

104. Synthesis, thermal stability, and chemiluminescence properties of the dioxetanes derived from 1,4-dioxins / W. Adam, E. M. Peters, K. Peters [et al.] // The Journal of Organic Chemistry. – 1984. – V. 49. – P. 3920-3928.

105. Baumstark, A. L. Themolysis of 3,4-dialkyl-1,2-dioxetames: Effect of cyclic substituents / A. L. Baumstark, C. E. Wilson // Tetrahedron Letters. – 1981. – V. 22. – P. 4363-4364.

106. Chemiluminescence in molecular recognition: base-induced decomposition of optically active dioxetanes bearing a bisnaphthol moiety with a complex of optically active crown ether–potassium tert-butoxide / M. Matsumoto, K. Hamaoka, Y. Takashima [et al.] // Chemical Communications. – 2005. – P. 808-810.

107. Alkaline metal ion-enhanced chemiluminescence of bicyclic dioxetanes bearing a hydroxyaryl group with an 'even' substitution pattern / M. Matsumoto, F. Kakuno, A. Kikkawa [et al.] // Tetrahedron Letters. – 2009. – V. 50. – P. 2337-2341.

108. Crucial Dependence of Chemiluminescence Efficiency on the Syn/Anti Conformation for Intramolecular Charge-Transfer-Induced Decomposition of Bicyclic Dioxetanes Bearing an Oxidoaryl Group / M. Matsumoto, H. Suzuki, N. Watanabe [et al.] // The Journal of Organic Chemistry. -2011. - V.76. - P. 5006-5017.

109. N-Acyl group-directed color modulation in the t-BuOK-mediated chemiluminescent decomposition of hydroxyaryl-substituted dioxetanes fused with a pyrrolidine ring / N. Watanabe, K. Matsumoto, T. Tanaka [et al.] // Tetrahedron Letters. – 2012. – V. 53. – P. 5309-5313.

110. Base-Induced Chemiluminescent Decomposition of Bicyclic Dioxetanes Bearing a (Benzothiazol-2-yl)-3-hydroxyphenyl Group: A Radiationless Pathway Leading to Marked Decline of Chemiluminescence Efficiency / M. Tanimura, N. Watanabe, H. K. Ijuin, M. Matsumoto // The Journal of Organic Chemistry. – 2012. – V. 77. –

P. 4725-4731.

111. Hydrogen bonding network-assisted chemiluminescent thermal decomposition of 3hydroxyphenyl-substituted dioxetanes in crystal / N. Watanabe, H. Takatsuka, H. K. Ijuin [et al.] // Tetrahedron Letters. – 2016. – V. 57. – P. 2558-2562.

112. Rotamer-dependent chemiluminescence in the intramolecular charge-transferinduced decomposition of bicyclic dioxetanes bearing a hydroxyaryl group / M. Matsumoto, H. Suzuki, Y. Sano [et al.] // Tetrahedron Letters. – 2008. – V. 49. – P. 5372-5375.

113. 3,3,6,6,9,9-Hexaethyl-1,2,4,5,7,8-hexaoxacyclononane at 296 K / J. Cerna,
S. Bernès, A. Cañizo, N. Eyler // Acta Crystallographica Section C. – 2009. – V. 65. –
P. o562-o564.

114. Landenberger, K. B. Two Isostructural Explosive Cocrystals with Significantly Different Thermodynamic Stabilities / K. B. Landenberger, O. Bolton, A. J. Matzger // Angewandte Chemie International Edition. – 2013. – V. 52. – P. 6468-6471.

115. Landenberger, K. B. Energetic–Energetic Cocrystals of Diacetone Diperoxide (DADP): Dramatic and Divergent Sensitivity Modifications via Cocrystallization / K. B. Landenberger, O. Bolton, A. J. Matzger // Journal of the American Chemical Society. – 2015. – V. 137. – P. 5074-5079.

116. Energetic Organic Peroxides – Synthesis and Characterization of 1,4-Dimethyl-2,3,5,6-tetraoxabicyclo[2.2.1]heptanes / T. M. Klapötke, B. Stiasny, J. Stierstorfer, C. H. Winter // European Journal of Organic Chemistry. – 2015. – V. 2015. – P. 6237-6242.

117. Synthesis and Cetane-Improving Performance of 1,2,4,5-Tetraoxane and 1,2,4,5,7,8-Hexaoxonane Derivatives / A. B. Rode, K. Chung, Y.-W. Kim, I. S. Hong // Energy & Fuels. – 2010. – V. 24. – P. 1636-1639.

118. Takahashi, H. Crystal structures and photoreactivity of trans- and cis-valerophenone diperoxides / H. Takahashi, Y. Ito // Structural Chemistry. – 2012. – V. 23. – P. 441-449.
119. Zhang, L.-B. Phthalide Derivatives with Anticoagulation Activities from Angelica sinensis / L.-B. Zhang, J.-L. Lv, J.-W. Liu // Journal of Natural Products. – 2016. – V. 79. – P. 1857-1861.

120. Design of 1,2-dioxines with anti-Candida activity: aromatic substituted 1,2-dioxines / I. G. Macreadie, T. D. Avery, T.V Robinson [et al.] // Tetrahedron. – 2008. – V. 64. – P. 1225-1232.

121. Design, synthesis and evaluation of new tricyclic endoperoxides as potential antiplasmodial agents / J. Ruiz, S. Mallet-Ladeira, M. Maynadier [et al.] // Organic & Biomolecular Chemistry. – 2014. – V. 12. – P. 5212-5221.

122. α-Spiro endoperoxides: synthesis and evaluation of their antimalarial activities /
V. Bernat, N. Saffon, M. Maynadier [et al.] // Tetrahedron. – 2009. – V. 65. – P. 73727379.

123. A simple synthesis of cytotoxic endoperoxide lactones / E. Aldeco-Pérez, H. Rudler,
A. Parlier [et al.] // Tetrahedron Letters. – 2006. – V. 47. – P. 9053-9056.

124. Synthesis and biological evaluation of novel steroidal  $5\alpha$ ,8α-epidioxyandrost-6-ene-3β-ol-17-(O-phenylacetamide)oxime derivatives as potential anticancer agents / M. Bu, T. Cao, H. Li [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2017. – V. 27. – P. 3856-3861.

125. Ozonation of 3β-acetoxy-5α-chloro-cholestane in solution. X-ray study of 3β-acetoxy-5α-chloro-14-cholestene-ozonide. / D. Miljković, D. Čanadi, J. Petrović [et al.] // Tetrahedron Letters. – 1984. – V. 25. – P. 1403-1406.

126. Stereoselective formation of cis ozonides by electron-transfer photooxygenation of naphthyl-substituted epoxides. Stereochemical assignments of ozonides by x-ray crystallography and chromatographic resolution / A. P. Schaap, S. Siddiqui, G. Prasad [et al.] // Journal of the American Chemical Society. – 1984. – V. 106. – P. 6087-6088.

127. Griesbaum, K. syn- and anti-Isomers of a O-Methyloxime-Substituted Tricyclic Ozonide / K. Griesbaum, A. Frank, K. J. McCullough // European Journal of Organic Chemistry. – 2006. – V. 2006. – P. 1978-1980.

128. Griesbaum, K. C–C Bond Formation at Ozonide Rings by Substitution of Chlorinated Ozonides / K. Griesbaum, R.-O. Quinkert, K. J. McCullough // European Journal of Organic Chemistry. – 2004. – V. 2004. – P. 3657-3662.

129. Fontaine, S. D. Efficient and Stereocontrolled Synthesis of 1,2,4-Trioxolanes Useful for Ferrous Iron-Dependent Drug Delivery / S. D. Fontaine, A. G. DiPasquale,

108

A. R. Renslo // Organic Letters. - 2014. - V. 16. - P. 5776-5779.

130. Nontrivial intramolecular interaction in ozonation of dimethyl ester of endo,cis-bicyclo[2,2,1]hept-5-en-2,3-dicarbonic acid in diethyl ether / V. N. Odinokov,
O. S. Kukovinets, L. M. Khalilov [et al.] // Tetrahedron Letters. – 1985. – V. 26. –
P. 5843-5844.

131. Stereoelectronic source of the anomalous stability of bis-peroxides / G. dos Passos
Gomes, V. A. Vil', A. O. Terent'ev, I. V. Alabugin // Chemical Science. – 2015. – V. 6. –
P. 6783-6791.

132. Stereoelectronic Control in the Ozone-Free Synthesis of Ozonides / G. dos Passos Gomes, I. A. Yaremenko, P. S. Radulov [et al.] // Angewandte Chemie International Edition. – 2017. – V. 56. – P. 4955-4959.

133. Weak base dispiro-1,2,4-trioxolanes: Potent antimalarial ozonides / Y. Tang,
Y. Dong, S. Wittlin [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. - 2007. V. 17. - P. 1260-1265.

134. Spiro and Dispiro-1,2,4-trioxolanes as Antimalarial Peroxides: Charting a Workable Structure–Activity Relationship Using Simple Prototypes / Y. Dong, J. Chollet, H. Matile [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. – 2005. – V. 48. – P. 4953-4961.

135. Characterization of the two major CYP450 metabolites of ozonide (1,2,4-trioxolane)
OZ277 / L. Zhou, A. Alker, A. Ruf [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. –
2008. – V. 18. – P. 1555-1558.

136. Synthesis and Antimalarial Activity of Trioxaquine Derivatives / O. Dechy-Cabaret,
F. Benoit-Vical, C. Loup [et al.] // Chemistry – A European Journal. – 2004. – V. 10. –
P. 1625-1636.

137. Methyl-Substituted Dispiro-1,2,4,5-tetraoxanes: Correlations of Structural Studies with Antimalarial Activity / K. J. McCullough, J. K. Wood, A. K. Bhattacharjee [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. – 2000. – V. 43. – P. 1246-1249.

138. Synthesis of 1,2,4-trioxepanes via application of thiol-olefin Co-oxygenation methodology / R. Amewu, A. V Stachulski, N. G. Berry [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2006. – V. 16. – P. 6124-6130.

139. Antimalarial sulfide, sulfone, and sulfonamide trioxanes / G. H. Posner,
J. P. Maxwell, H. O'Dowd [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2000. – V. 8. – P. 1361-1370.

140. Synthesis, in vitro and in vivo antimalarial assessment of sulfide, sulfone and vinyl amide-substituted 1,2,4-trioxanes prepared via thiol-olefin co-oxygenation (TOCO) of allylic alcohols / R. Amewu, P. Gibbons, A. Mukhtar [et al.] // Organic & Biomolecular Chemistry. – 2010. – V. 8. – P. 2068-2077.

141. Synthesis of «Trioxaquantel» Derivatives as Potential New Antischistosomal Drugs
/ S.A.-L. Laurent, J. Boissier, F. Coslédan [et al.] // European Journal of Organic
Chemistry. – 2008. – V. 2008. – P. 895-913.

142. Selective Inhibitors of Glutathione Transferase P1 with Trioxane Structure as Anticancer Agents / M. Bräutigam, N. Teusch, T. Schenk [et al.] // ChemMedChem. – 2015. – V. 10. – P. 629-639.

143. Design and synthesis of orally active dispiro 1,2,4,5-tetraoxanes; synthetic antimalarials with superior activity to artemisinin / R. Amewu, A. V Stachulski, S. A. Ward [et al.] // Organic & Biomolecular Chemistry. – 2006. – V. 4. – P. 4431-4436.
144. New Preparation of 1,2,4,5,7,8-Hexaoxonanes / A. O. Terent'ev, M. M. Platonov, E. J. Sonneveld [et al.] // The Journal of Organic Chemistry. – 2007. – V. 72. – P. 7237-7243.

145. Synthesis of Cyclic Peroxides Containing the Si-gem-bisperoxide Fragment.
1,2,4,5,7,8-Hexaoxa-3-silonanes as a New Class of Peroxides / A. O. Terent'ev,
M. M. Platonov, A. I. Tursina [et al.] // The Journal of Organic Chemistry. – 2008. –
V. 73. – P. 3169-3174.

146. Synthesis, antimalarial activity and cytotoxicity of substituted 3,6-diphenyl-[1,2,4,5]tetraoxanes / N. Kumar, S.I. Khan, Beena [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2009. – V. 17. – P. 5632-5638.

147. Facile and Selective Procedure for the Synthesis of Bridged 1,2,4,5-Tetraoxanes; Strong Acids As Cosolvents and Catalysts for Addition of Hydrogen Peroxide to  $\beta$ -Diketones / A. O. Terent'ev, D. A. Borisov, V. V. Chernyshev, G. I. Nikishin // The Journal of Organic Chemistry. – 2009. – V. 74. – P. 3335-3340.

148. Synthesis and antimalarial activity of new 1,2,4,5-tetroxanes and novel alkoxy-

substituted 1,2,4,5-tetroxanes derived from primary gem-dihydroperoxides / H.-J. Hamann, M. Hecht, A. Bunge [et al.] // Tetrahedron Letters. – 2011. – V. 52. – P. 107-111.

149. Approach for the Preparation of Various Classes of Peroxides Based on the Reaction of Triketones with H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: First Examples of Ozonide Rearrangements / I. A. Yaremenko, A. O. Terent'ev, V. A. Vil' [et al.] // Chemistry – A European Journal. – 2014. – V. 20. – P. 10160-10169.

150. Synthesis of a Triterpenoid with a 1,2,4,5-Tetraoxane Fragment / E. Y. Yamansarov,
O. B. Kazakova, A. N. Lobov [et al.] // Chemistry of Natural Compounds. – 2015. –
V. 51. – P. 97-102.

151. Nature Chooses Rings: Synthesis of Silicon-Containing Macrocyclic Peroxides /
A. V. Arzumanyan, R. A. Novikov, A. O. Terent'ev [et al.] // Organometallics. – 2014. –
V. 33. – P. 2230-2246.

152. The first example of catalytic synthesis of N-aryl-substituted tetraoxazaspiroalkanes / N. N. Makhmudiyarova, G. M. Khatmullina, R. S. Rakhimov [et al.] // Tetrahedron. – 2016. – V. 72. – P. 3277-3281.

153. Synthesis, molecular structure, conformation and biological activity of Adsubstituted N-aryl-tetraoxaspiroalkanes / T. V Tyumkina, N. N. Makhmudiyarova, G. M. Kiyamutdinova [et al.] // Tetrahedron. – 2018. – V. 74. – P. 1749-1758.

154. New synthesis of tetraoxaspirododecane-diamines and tetraoxazaspirobicycloalkanes / N. N. Makhmudiyarova, K. R. Shangaraev, L. U. Dzhemileva [et al.] // RSC Advances. – 2019. – V. 9. – P. 29949-29958.

155. Agilent Technologies. CrysAlis PRO. – Yarnton, Oxfordshire, England : Agilent Technologies Ltd., 2012.

156. Sheldrick, G.M. SHELXT – Integrated space-group and crystal-structure determination / G. M. Sheldrick // Acta Crystallographica Section A. – 2015. – V. 71. – P. 3-8.

157. Sheldrick, G. M. A short history of SHELX / G. M. Sheldrick // Acta Crystallographica Section A. – 2008. – V. 64. – P. 112-122.

158. Mercury: visualization and analysis of crystal structures / P. R. Edgington,

P. McCabe, C. F. Macrae [et al.] // Journal of Applied Crystallography. – 2006. – V. 39. – P. 453-457.

159. Gaussian 09, Revision D.01 / M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A.F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Had, D. J. Fox, M. J. Frisch [et al.]. – 2013.
160. Keith, T. A. AIMAll (Version 17.11.14) / T. A. Keith. – Overland Park KS, USA:

TK Gristmill Software, 2017.

161. Bader, R. F. W. Atoms in Molecules: A Quantum Theory / R.F.W. Bader. – Oxford: Clarendon Press, 1990. – 438 p.

162. Espinosa, E. Hydrogen bond strengths revealed by topological analyses of experimentally observed electron densities / E. Espinosa, E. Molins, C. Lecomte // Chemical Physics Letters. – 1998. – V. 285. – P. 170-173.

163. 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 Journal of Chemistry. – 2011. – V. 35. – P. 1360-1368.

164. Gavezzotti, A. Calculation of Intermolecular Interaction Energies by Direct Numerical Integration over Electron Densities. I. Electrostatic and Polarization Energies in Molecular Crystals / A. Gavezzotti // The Journal of Physical Chemistry B. – 2002. – V. 106. – P. 4145-4154.

165. Gavezzotti, A. Quantitative Ranking of Crystal Packing Modes by Systematic Calculations on Potential Energies and Vibrational Amplitudes of Molecular Dimers / A. Gavezzotti // Journal of Chemical Theory and Computation. – 2005. – V. 1. – P. 834-840.

166. Dunitz, J. D. How molecules stick together in organic crystals: weak intermolecular interactions / J. D. Dunitz, A. Gavezzotti // Chemical Society Reviews. – 2009. – V. 38. – P. 2622-2633.

167. Schweizer, W. B. Quantum Mechanical Calculations for Benzene Dimer Energies: Present Problems and Future Challenges / W. B. Schweizer, J. D. Dunitz // Journal of Chemical Theory and Computation. - 2006. - V. 2. - P. 288-291.

168. Дашевский, В. Г. Конформационный анализ органических молекул /
В. Г. Дашевский. – Москва : «Химия», 1982. – 272 с.

169. Cremer, D. General definition of ring puckering coordinates / D. Cremer, J. A. Pople // Journal of the American Chemical Society. -1975. - V. 97. - P. 1354-1358.170. Distortion of «tetrahedral» C<sub>3v</sub> coordination in the R<sub>3</sub>CO moiety due to the reduction of molecular symmetry: X-ray,. conformational, and quantum-chemical study / Y. L. Slovokhotov, T. V. Timofeeva, M. Y. Antipin, Y. T. Struchkov // Journal of Molecular Structure. -1984. - V. 112. - P. 127-140.

171. Lysenko, K. A. The nature of the O–O bond in hydroperoxides / K. A. Lysenko,
M. Y. Antipin, V. N. Khrustalev // Russian Chemical Bulletin. – 2001. – V. 50. – P. 1539-1549.

172. Бушмаринов, И. С. Стереоэлектронные взаимодействия в органических соединениях в рамках теории «Атомы в молекулах»: автореферат дисс. ... канд. хим. наук: 02.00.04 / Ин-т элементоорган. соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, М., 2010. – 24 с.

173. Мещерякова, Е.С. Молекулярная и кристаллическая структура ряда α,ω-алкандитиолов, 1,5,3-дитиазепанов и 1,2-бензо-1,5,3-дитиазепинов: дисс. ... канд. хим. наук: 02.00.04 / Институт нефтехимии и катализа – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, Уфа, 2019. – 117 с.

174. Juaristi, E. Stereoelectronic Interactions Exhibited by  ${}^{1}J_{C-H}$  One-Bond Coupling Constants and Examination of the Possible Existence of the Intramolecular α-Effect in Six-Membered Oxygen-Containing Heterocycles / E. Juaristi, R. Notario // The Journal of Organic Chemistry. – 2018. – V. 83. – P. 3293-3298.

175. Stereoelectronic source of the anomalous stability of bis-peroxides / G. dos Passos Gomes, V. Vil', A.O. Terent'ev, I.V Alabugin // Chemical Science. – 2015. – V. 6. – P. 6783-6791.

176. The effect of the intramolecular C-H···O interactions on the conformational

preferences of bis-arylsulfones – 5-HT<sub>6</sub> receptor antagonists and beyond / J. Kalinowska-Tłuścik, J. Staroń, A. Krawczuk [et al.] // RSC Advances. – 2018. – V. 8. – P. 18672-18681.

177. Steiner, T. Geometry of C-H…O hydrogen bonds in carbohydrate crystal structures.
Analysis of neutron diffraction data / T. Steiner, W. Saenger // Journal of the American
Chemical Society. – 1992. – V. 114. – P. 10146-10154.

178. Vila, A. Atoms in molecules interpretation of the anomeric effect in the O-C-O unit / A. Vila, R. A. Mosquera // Journal of Computational Chemistry. – 2007. – V. 28. – P. 1516-1530.

179. Desiraju, G. R. Designer crystals: intermolecular interactions, network structures and supramolecular synthons / G. R. Desiraju // Chemical Communications. – 1997. – P. 1475-1482.

180. Systematic analysis of the probabilities of formation of bimolecular hydrogenbonded ring motifs in organic crystal structures / F.H. Allen, W.D. Samuel Motherwell, P.R. Raithby [et al.] // New Journal of Chemistry. – 1999. – V. 23. – P. 25-34.

181. Vishweshwar, P. Cooperative assistance in a very short O–H…O hydrogen bond. Low-temperature X-ray crystal structures of 2,3,5,6-pyrazinetetracarboxylic and related acids / P. Vishweshwar, A. Nangia, V. M. Lynch // Chemical Communications. – 2001. – P. 179-180.

182. Cramer, C. J. Exo-anomeric effects on energies and geometries of different conformations of glucose and related systems in the gas phase and aqueous solution / C. J. Cramer, D. G. Truhlar, A. D. French // Carbohydrate Research. – 1997. – V. 298. – P. 1-14.

183. What is responsible for conformational diversity in single-crystal tetraoxazaspiroalkanes? X-Ray, DFT, and AIM approaches / A. R. Tulyabaev, K. Sh. Bikmukhametov, E. S. Mescheryakova [et al.] // CrystEngComm. – 2018. – V. 20. – P. 3207-3217.

#### Приложение А

#### (обязательное)

#### Торсионный угол 3 5 1 2 4 6 7 5.5(6) 21.1(3) O1--O2--C3--N4 82.0(4) -25.0(5)-39.3(3)-25.8(6)-49.6(3)O2-C3-N4-C5 -93.5(5)-71.0(5)-58.3(4)-88.1(5)-71.4(5)-46.9(4)-93.7(3)C3-N4-C5-O6 63.3(5) 92.3(4) 93.5(3) 94.2(5) 88.5(3) 84.8(4)78.3(3) N4-C5-O6-O7 32.8(5) -76.8(3)-78.4(4)-83.4(2)-86.1(2)-76.0(3)-74.4(2)C5--06--07--C8 -120.2(3)106.1(3) 104.7(2)105.7(4) 107.71(19) 109.4(3)114.2(2)06-07-C8-01 52.3(3) -66.4(4)-62.3(2)-64.7(4)-62.8(2)-59.3(4)-56.6(2)62.8(4)-51.8(3)-50.5(2)-52.8(4)-48.3(3)-62.1(4)-66.5(2)C8--01--02--C3 123.6(2) -105.2(3)113.4(3) 115.5(4) 125.3(2) 96.5(4) 86.7(2) Торсионный угол 10 11 12 13 8 9 (твист) 9 (корона) 01-02-C3-N4 22.1(3) 88.9(5) 92.9(5) / 91.6(4) 89.4(7) -54.7(5)83.6(4) / 82.0(4) 83.6(4) / 82.0(4) 02-C3-N4-C5 -90.5(8)-57.7(5)-94.5(3)-84.1(5) / -90.2(5)-84.1(5) / -90.2(5)-84.2(6)-91.4(7) / -91.6(5)C3-N4-C5-O6 77.3(3) 88.9(6) 88.5(7) / 89.1(5) 90.7(9) 59.5(5) 47.3(10) / 56.1(7) 91.4(7) / 96.5(11) -89.5(8)52.2(4) N4-C5-O6-O7 -73.3(2)50.4(14) / 42.4(7) -98.0(8) / -105.1(15) -95.1(5)-89.4(6) / -89.9(4)С5--06--07--С8 114.60(18) 95.5(4) 97.6(4) / 96.7(4) 95.3(5) -113.5(3)-126.5(10) / -119.7(4)99.6(9) / 112.9(14) 06-07-C8-01 -96.9(4) / -95.7(4)-95.2(6)76.7(4) -57.04(19)59.1(9) / 48.6(4) -92.1(5)-95.4(11) / -105.1(14)97.0(4) 93.9(4) / 95.3(3) 95.3(6) -76.8(3)54.6(6) / 64.5(4) 104.8(5) / 106.5(9) -67.51(19)C8--01--02--C3 -95.1(4) / -95.8(4)-95.2(5)115.9(3) 86.9(2) -104.3(4) / -106.3(3)-104.3(4) / -106.3(3)-99.8(4)

#### Торсионные углы в тетраоксазокановом кольце, в °

# Приложение Б (обязательное)

#### Проекции Ньюмена



Рисунок Б1 – Проекции Ньюмена для соединений 1–2



Рисунок Б2 – Проекции Ньюмена для соединений 3-4



Рисунок Б3 – Проекции Ньюмена для соединений 5-6



Рисунок Б4 – Проекции Ньюмена для соединений 7-8



Рисунок Б5 – Проекции Ньюмена для соединения **9**: (а) конформация *твистванна-кресло*, (б) конформация *кресло-кресло* 



Рисунок Б6 – Проекции Ньюмена для соединений 10–11



Рисунок Б7 – Проекции Ньюмена для соединений 12–13





C10-O11

122





C10-O11







C1-O12



C1-O7

C9-O8



C1-07









C1-O12

14









N20-C10

C9-O8 07





C1-O12

68

122







C2

123

C6



011

07

47



**O7-C1** 

70

Ì

123

012

122

CŹ



122 C6 123



Ċ2



Рисунок Б8 – Проекции Ньюмена для соединений 14–17

## Приложение В (обязательное)

### Рассчитанные энергетические параметры конформационных переходов для

### соединений 1–13

		$\Delta E_0^0$ , кДж/моль ( $\Delta E_0^{\neq}$ )								
Соединение Угол		Глобальный	ПС	Локальный		Локальный	ПС			
		минимум	IIC	минимум	IIC	минимум	IIC			
1	NCOO	0 (твк)	254.124	8.795 (вк)	81.369	-	-			
	COOC	0 (твк)	180.709	8.793 (вк)	77.953	-	-			
	OCNC	0 (твк)	239.006	8.850 (вк)	53.532	0.070 (твк)	-			
	00C0	0 (твк)	239.006	8.796 (вк)	102.968	-	-			
2	NCOO	0 (твк)	190.034	1.458 (кк)	81.763	-	-			
	COOC	0 (твк)	126.010	-	-	-	-			
	OCNC	0 (твк)	53.191	0.036 (твк)	37.055	-	-			
	00C0	0 (твк)	95.053	22.856 (иск.вк)	215.045	-	-			
3	NCOO	0 (твк)	189.356	1.757 (кк)	80.983	-	-			
	COOC	0 (твк)	126.627	-	-	-	-			
	OCNC	0 (твк)	51.817	0.094 (твк)	44.471	-	-			
	00C0	0 (твк)	96.817	23.114 (иск.вк)	214.856	0.038 (твк)	-			
4	NCOO	0 (твк)	190.517	2.474 (кк)	81.731	-	-			
	COOC	0 (твк)	318.117	0.987 (кк)	81.091	-	-			
	OCNC	0 (твк)	54.336	0.015 (твк)	35.681	-	-			
	00C0	0 (твк)	97.775	23.673 (иск.вк)	214.840	-	-			
5	NCOO	0 (кк)	199.205	2.067 (твк)	76.766	20.335 (твк)	47.918			
	COOC	0 (твк)	126.568	- `	-	-	-			
	OCNC	0 (твк)	50.939	14.987 (твк)	48.211	-	-			
	0000	0 (твк)	81.414	7.284 (вк)	209.985					
6	NCOO	0 (твк)	198.629	0.395 (кк)	76.723	-	-			
	COOC	0 (твк)	130.554	-	-	-	-			
	OCNC	0 (твк)	51.989	1.288 (твк)	43.185	-	-			
	0000	0 (твк)	95.072	1.131 (твк)	217.506	24.626 (иск.вк)				
7	NCOO	0 (кк)	197.830	0.915 (твк)	75.371	-	-			
	COOC	0 (твк)	140.017	-	-	-	-			
	OCNC	0 (твк)	49.607	1.661 (твк)	53.169	-	-			
	0000	0 (твк)	94.920	65.029 (иск.вк)	174.645	5.101 (твк)				
8	NCOO	0 (твк)	205.153	1.849 (кк)	78.249	-	-			
	COOC	0 (твк)	140.302	-	-	-	-			
	OCNC	0 (твк)	51.235	2.304 (твк)	51.233	-	-			
	00C0	0 (твк)	100.010	0.380 (твк)	216.025	22.129 (иск.вк)				
9	NCOO	0 (твк)	195.882	1.557 (кк)	56.217	-	-			
	COOC	0 (твк)	78.886	1.392 (твк)	123.330	-	-			
	OCNC	0 (кк)	70.382	15.993 (вк)	75.948	-	-			
	00C0	0 (твк)	177.205	6.712 (кк)	97.939	29.889 (вк)				
10	NCOO	0 (кк)	196.883	7.803 (твк)	77.251	-	-			
	COOC	0 (кк)	74.595	6.859 (твк)	376.276	-	-			
	OCNC	0 (кк)	73.795	11.165 (вк)	71.183	-	-			
	OOCO	0 (кк)	172.533	6.514 (твк)	97.355	-	-			
11	NCOO	0 (кк)	186.359	3.776 (твк)	73.086	-	-			
	COOC	0 (кк)	75.0691	7.412 (твк)	347.783					
	OCNC	0 (кк)	76.626	10.154 (вк)	43.061					
	00C0	0 (кк)	172.000	6.740 (твк)	96.658					
12	NCOO	0 (кк)	186.648	3.177 (твк)	78.060	-	-			
	COOC	0 (кк)	75.351	7.108 (твк)	304.646					
	OCNC	0 (кк)	73.378	10.116 (вк)	65.464					
	0000	0 (кк)	172.139	2.691 (твк)	96.366					

13	NCOO	0 (кк)	217.914	6.782 (вк)	85.000	14.361	24.141	
	COOC	0 (кк)	209.051	6.589 (вк)	84.852	5.114 (твк)		
	OCNC	0 (кк)	43.825	6.617 (вк)	50.592			
	0000	0 (кк)	92.807	6.745 (вк)	209.856	29.750 (твк)		
Примечание. твк – твист-ванна-кресло, вк – ванна-кресло, кк – кресло-кресло, иск.вк – искаженная ванна-кресло								

### Приложение Г (обязательное)

#### Молекулярные пары исследуемых соединений



IE = 28.7 кДж/моль





IE = 22.6 кДж/моль

# Рисунок Г2 – Молекулярные пары соединения 2 с указанием энергии стабилизации



IE = 33.3 кДж/моль

Рисунок Г3 – Молекулярные пары соединения 3 с указанием энергии стабилизации



# Рисунок Г4 – Молекулярные пары соединения **4** с указанием энергии стабилизации



Рисунок Г5 – Молекулярные пары соединения 5 с указанием энергии стабилизации



Рисунок Г6 – Молекулярные пары соединения 6 с указанием энергии стабилизации



Рисунок Г7 – Молекулярные пары соединения 7 с указанием энергии стабилизации



Рисунок Г8 – Молекулярные пары соединения 8 с указанием энергии стабилизации



IE = 99.51 кДж/моль

Рисунок Г9 – Молекулярные пары соединения 9 с указанием энергии стабилизации



IE = 35.3 кДж/моль

IE = 36.9 кДж/моль





IE = 27.0 кДж/моль

IE = 29.7 кДж/моль



IE = 39.8 кДж/моль

# Рисунок Г11 – Молекулярные пары соединения **11** с указанием энергии стабилизации



IE = 31.1 кДж/моль

IE = 36.9 кДж/моль





Рисунок Г13 – Молекулярные пары соединения **13** с указанием энергии стабилизации



Рисунок Г14 – Молекулярные пары соединения **14** с указанием энергии стабилизации



Рисунок Г15 – Молекулярные пары соединения **15** с указанием энергии стабилизации



IE = 60.4 кДж/моль

IE = 30.4 кДж/моль

Рисунок Г16 – Молекулярные пары соединения **16** с указанием энергии стабилизации



IE = 62.2 кДж/моль IE = 34.6 кДж/моль Рисунок Г17 – Молекулярные пары соединения **17** с указанием энергии стабилизации

#### Приложение Д (обязательное)

# Таблица Д1 – Энергия межмолекулярных взаимодействий в кристаллах

### соединений 1–13, рассчитанных методом PIXEL (кДж/моль)

D–HA	-Екул	-Епол	-Едисп	Еотталк	–Еполн	Операция симметрии		
1								
C14–H14BO1	10.1	3.7	37.2	22.0	28.9	x, -1+y, z		
C20–H20O7	8.3	3.8	39.4	22.8	28.7	-1/2+x, 1.5-y, z		
C3–H3BO6	11.8	3.7	24.0	16.2	23.2	-1/2+x, 1/2+y, z		
C10-H10BH22-C22	1.1	1.0	9.7	5.4	6.4	1.5-x, -1/2+y, -1/2+z		
			2					
C16–H16AO7	12.3	4.8	42.5	27.2	32.5	x, -1+y, z		
C22–H22O1	7.6	4.1	43.2	22.7	32.1	x, 1/2–z, –1/2+z		
C5–H5BO2	11.3	3.6	24.1	16.4	22.6	x, 1,5–y, –1/2+z		
C17-H17AH12B-C12	3.0	2.3	13.2	12.0	6.4	-x, 1-y, 1-z		
C13-H13··H17B-C17	1.7	0.9	15.1	7.4	10.4	-x, -1/2+y, 1,5-z		
С24–Н24Аπ	1.7	0.7	10.4	5.4	7.4	1-x, -1/2+y, 2,5-z		
C14-H14A··H13-C13	1.7	0.9	15.1	7.4	10.4	-x, -1/2+y, 1,5-z		
			3					
C20–H20O1	12.4	4.1	39.6	22.9	33.3	-1/2+x, 1.5-y, z		
C16–H16BO7	6.1	3.1	34.2	17.4	25.9	x, -1+y, z		
С5-Н5ВО2	12.6	4.1	25.9	18.6	23.9	-1/2+x, 1/2+y, z		
C22-H22H17B-C17	1.5	1.6	11.1	7.6	6.7	1/2-x, -1/2+y, 1/2+z		
C12–H12AF	2.2	1.1	7.2	4.8	5.7	1-x, 2-y, -1/2+z		
			4					
C22–H22O1	15.3	6.2	51.1	32.3	40.4	x, 2.5–y, –1/2+z		
C16–H16BO7	9.4	4.7	42.2	25.4	30.9	x, -1+y, z		
C5–H5BO2	15.1	5.1	28.2	23.1	25.4	x, 3.5–y, –1/2+z		
C20–H20Cl	7.3	4.9	19.5	17.1	14.6	1-х, 2-у, -z		
С13-Н13С17-Н17В	3.3	2.6	14.1	13.5	6.5	-x, 3-y, -1-z		
$\pi \pi$	7.7	2.6	24.6	12.9	22.1	1-x, 3-y, -z		
Clπ	0.3	1.2	12.5	6.9	6.4	1-x, -1/2+y, 1/2-z		
C11-H11H12B-C12	2.3	1.2	16.9	9.2	11.2	-x, -1/2+y, -1/2-z		
			5					
C5–H5AO24	19.8	6.4	42.4	29.6	39.0	1-x, -y, 1-z		
C25–H25AO6	8.4	3.7	27.3	14.8	24.5	x, -1/2-y, -1/2+z		
C10-H10AO2	4.9	2.2	17.7	11.0	13.9	x, 1/2–y, –1/2+z		
С16–Н16А π	6.2	2.6	35.5	15.0	29.3	2-x, -y, 1-z		
C12-H12BH16B-C16	5.6	2.9	22.6	20.6	10.4	2-x, -y, -z		
			6					
C3–H3AO1	11.6	4.8	39.8	22.5	33.6	1/2-x, -1/2+y, z		
C3–H3BO6	11.4	4.8	29.6	20.2	25.6	-1/2+x, y, 1/2-z		
С19-Н19О2	11.4	4.8	29.6	20.2	25.6	-1/2+x, y, 1/2-z		
C18–H18O7	2.8	2.2	20.4	8.1	17.4	1-x, -1/2+y, 1/2-z		
С12–Н12Аπ	1.5	0.7	11.3	5.6	7.9	x, 1/2–y, –1/2+z		
C11-H11BH16-C16	2.7	1.2	8.5	4.7	7.7	1/2-x, 1-y, -1/2+z		
7								
C5–H5BO1	17.7	5.6	39.5	24.1	38.8	-1+x, y, z		
С5–Н5АО2	9.3	4.5	29.9	18.2	25.5	-1/2+x, -1/2-y, 1/2+z		
C16–H16O6	9.3	4.5	29.9	18.2	25.5	-1/2+x, -1/2-y, 1/2+z		
С3–Н3ВН9В–С9	11.9	5.4	45.7	29.8	33.2	-1/2+x, -1/2-y, -1/2+z		
С3–Н3Аπ	11.9	5.4	45.7	29.8	33.2	-1/2+x, -1/2-y, -1/2+z		
C12–H12AF	1.8	0.6	4.4	2.1	4.7	-1/2+x, 1/2+y, z		
C11–H11BH13B–C13	1.3	0.7	10.5	5.5	6.9	x, -1-y, -1/2+z		
8								
C5–H5AO1	19.4	6.0	46.9	30.3	42.0	-1+x, y, z		

С9–Н9А О7	19.4	6.0	46.9	30.3	42.0	-1+x, y, z	
C13–H13AF	2.2	1.0	11.5	5.5	9.4	1/2-x, -1/2+y, 1/2-z	
C10-H10AH18-C18	6.8	4.1	37.9	20.4	28.5	-1/2+x, 1/2-y, 1/2+z	
C13-H13BH13B-C13	2.0	1.1	8.9	7.4	4.6	1-x, -y, -z	
С17-Н17Об	6.8	4.1	37.9	20.4	28.5	-1/2+x, 1/2-y, 1/2+z	
C5–H5BO2	6.8	4.1	37.9	20.4	28.5	-1/2+x, 1/2-y, 1/2+z	
С3–Н3Аπ	8.7	4.3	29.0	16.7	25.3	-1/2+x, 1/2-y, -1/2+z	
С15–Н15Аπ	8.7	4.3	29.0	16.7	25.3	-1/2+x, 1/2-y, -1/2+z	
			10				
C5–H5AO2	12.8	5.8	43.0	26.2	35.3	x, -1+y, z	
С9–Н9ВО6	12.8	5.8	43.0	26.2	35.3	x, -1+y, z	
С9–Н9ВО7	12.8	5.8	43.0	26.2	35.3	x, -1+y, z	
C3–H3AO2	12.9	6.0	32.3	24.3	26.9	1-x, -1/2+y, -z	
C23-H23H17B-C17	2.7	2.1	21.7	11.1	15.4	-x,-1/2+y,1-z	
С20-Н20π	2.8	1.0	10.0	4.0	9.8	-x,-1/2+y,2-z	
C11-H12AH16A-C16	1.3	0.8	13.6	6.2	9.5	1-x,-1/2+y,1-z	
C15–H16BF	0.6	0.4	3.4	1.2	3.2	-1+x,-1+y,z	
			11		1		
С9'-Н9В'Об'	13.6	5.8	47.1	26.6	39.8	x, -1+y, z	
C3'–H3A'O1'	13.5	6.5	36.1	26.5	29.7	-x, -1/2+y, -z	
C3'–H3A'O2'	13.5	6.5	36.1	26.5	29.7	-x, -1/2+y, -z	
C3–H3AO1	14.4	6.8	33.1	27.2	27.0	-x, -1/2+y, 1-z	
C3–H3AO2	14.4	6.8	33.1	27.2	27.0	-x, -1/2+y, 1-z	
C10-H10H11D-C11'	7.4	3.9	35.4	20.6	26.1	x, y, z	
ClCl'	3.3	1.5	18.7	10.1	13.5	x, 1+y, z	
C11-H11BH22'-C22'	1.0	1.1	10.7	4.9	7.9	1+x, y, z	
	1		12			1	
С9–Н9ВО6	11.3	4.7	41.2	20.3	36.9	x, -y+1, z	
С9–Н9ВО7	11.3	4.7	41.2	20.3	36.9	x, -y+1, z	
C5–H5AO2	11.3	4.7	41.2	20.3	36.9	x, -y+1, z	
C3–H3BO1	13.5	6.2	34.6	23.1	31.1	-2-x, -1/2+y, -z	
C3–H3BO2	13.5	6.2	34.6	23.1	31.1	-2-x, -1/2+y, -z	
C16–H16ACl	1.1	1.0	8.2	4.9	5.4	-1+x, -1+y, z	
C22-H22H17C-C17	2.6	1.8	25.0	10.2	19.2	-2-x, 1/2+y, -1-z	
C11–H11BH17A–C17	1.8	0.7	12.8	6.4	8.9	-3-x, 1/2+y, -1-z	
C10 110 . 07	22.2	0.0	13	26.2	45.0	1.	
C10-H100/	22.2	8.8	50.2	36.3	45.0	-l+x,y,z	
C22-H2201	22.2	8.8	50.2	36.3	45.0	-1+x,y,z	
C22-H2202	22.2	8.8	50.2	36.3	45.0	1+X,Y,Z	
C3-H5B02	22.2	8.8	50.2 22.5	30.3	45.0	1+X,Y,Z	
C23-H23CN4	7.9	4.5	23.5	10.0	19.1	-x,-1/2+y,-1-z	
C23-H23CN19	7.9	4.5	23.3	10.0	19.1	-x,-1/2+y,-1-z	
C11 U11A 016	7.9	4.5	23.3	10.0	19.1	-x,-1/2+y,-1-Z	
$C_1 H_2 A$ N10	9.5 9.2	2.0	25.2	0.2	17.0	x,-1+y,z	
C10 H17C H22A C22	0.5	3.2	9.0	9.5	11.0	-1-x, -1/2+y, -1-z	
C19-H1/CH23A-C23	2.0	1.2	16.5	0.0	11.5	-1+x, 1+y, Z	
C17 H17A C11	2.0	0.8	10.5	0.0 6.0	10.2	-1+x, 1+y, Z	
C17-H17AC11	2.1	0.8	14.5	6.0	10.2	-1-x, -1/2+y, -2	
$\begin{array}{c c c c c c c c c c c c c c c c c c c $							
N13_H13_O12	35.8	1/1	72.3	55 1	67.1	$25 - x - \frac{1}{2} + x \frac{1}{2} - z$	
C19-H19 O12	35.0	14.1	72.3	55.1	67.1	$2.5 - x - 1/2 + y \cdot 1/2 - z$	
C23-H23_08	35.0	14.1	72.3	55.1	67.1	2.5 - x, -1/2 + y, 1/2 - z 2 5 - y - 1/2 + y 1/2 - z	
C22-H22 N13	35.0	14.1	72.3	55.1	67.1	2.5 - x, -1/2 + y, 1/2 - z 2 5 - y - 1/2 + y 1/2 - z	
N20_H20_Cl2	12.7	14.1 & /	36.1	23.2	32.8	$\frac{2.3 - x_{1} - 1/2 + y_{1}/2 - z_{2}}{1.5 - y_{1}/2 + y_{1}/2 - z_{2}}$	
$C_{18}H_{18} \pi$	10.2	6.4 6.0	<u> </u>	20.0	28.0	$\frac{1.3-\Lambda,-1/2+y,1/2-L}{y,1+y,2}$	
C2-H2A H6B C6	9.0	0.0 / 0	+1.7	18.2	20.9	$3_{y}_{y}_{z}_{z}$	
С16_Н16 т	7.0 7.1	+. <del>7</del> 20	21.7	10.2	20.4 10.8	3-x,-y,1-z	
C10-1110 <i>n</i>	3.4	2.0	13 <i>I</i>	11.1	77	$2 - \lambda, -1 - y, 1 - Z$ 1/2+x -1/2-y 1/2+z	
	5.4	2.2	13.4	11.J	/./	$1/2 + \alpha, -1/2 - y, 1/2 + z$	

15								
N13-H13O7	39.6	13.3	74.0	51.8	75.1	x,1.5-y,1/2+z		
N20-H20O12	39.6	13.3	74.0	51.8	75.1	x,1.5-y,1/2+z		
C24-H24O11	4.1	2.4	19.2	10.5	15.2	1-x,-1/2+y,1/2-z		
C2-H2BH4B-C4	2.8	1.6	18.0	7.5	14.9	x,1/2-y,1/2+z		
C3-H3BF1	3.4	1.1	16.3	6.7	14.1	x,-1+y,z		
ππ (C21)	2.4	1.8	24.4	15.1	13.6	1-x,2-y,-z		
ππ(C15)	4.2	1.8	23.6	17.5	12.1	-x,2-y,-z		
C17-H17H18-C18	2.8	1.3	11.8	7.5	8.4	-x,2-y,-1-z		
16								
N13-H13O12	29.9	10.9	59.6	40.0	60.4	1.5-x,-1/2+y,1/2-z		
C15-H15O12	29.9	10.9	59.6	40.0	60.4	1.5-x,-1/2+y,1/2-z		
C23-H23O8	29.9	10.9	59.6	40.0	60.4	1.5-x,-1/2+y,1/2-z		
С9–Н9π	18.8	6.6	52.6	22.0	56.0	1-x,1-y,-z		
N20-H20F1	15.3	5.7	37.0	27.6	30.4	1-x,-y,-z		
C26-H26F1	15.3	5.7	37.0	27.6	30.4	1-x,-y,-z		
$\pi \pi$	15.3	5.7	37.0	27.6	30.4	1-x,-y,-z		
С6-Н6АО7	7.4	2.9	25.9	9.7	26.4	2-x,1-y,-z		
C16-H16O11	5.5	2.8	25.9	13.9	20.3	x,1+y,z		
С2-Н2Вπ	5.5	2.8	25.9	13.9	20.3	x,1+y,z		
C5-H5BF2	3.0	1.5	10.4	7.7	7.2	-1+x,y,z		
C2-H2BF2	1.0	1.2	10.9	6.4	6.7	1/2+x,1.5-y,-1/2+z		
C5-H5AF1	-0.2	0.4	6.8	1.9	5.1	1/2+x,1/2-y,1/2+z		
C5-H5BF1	-0.2	0.4	6.8	1.9	5.1	1/2+x, 1/2-y, 1/2+z		