

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

БИКМУХАМЕТОВ КАМИЛЬ ШАМИЛОВИЧ

**МОЛЕКУЛЯРНАЯ И КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА НОВЫХ
ПРОИЗВОДНЫХ ТЕТРАОКСАЗОКАНОВ**

Направление 04.06.01 – Химические науки
02.00.03 – Органическая химия

НАУЧНЫЙ ДОКЛАД

Уфа – 2020

Работа выполнена в Институте нефтехимии и катализа – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Халилов Леонард Мухибович

Рецензенты: **Зайнуллин Радик Анварович,**
доктор химических наук, профессор, ИЭС УГНТУ

Ибрагимов Асхат Габдрахманович,
доктор химических наук, профессор, ИНК УФИЦ
РАН

Защита научно-квалификационной работы (диссертации) состоится «26» августа 2020 года в 10-00 часов на заседании аттестационной комиссии в Уфимском институте химии – обособленном структурном подразделении Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук по адресу: 450054, г. Уфа, проспект Октября, 71.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Исследование перекисных соединений составляет одну из важнейших частей органической химии в целом, что обусловлено широким применением пероксидов в медицине и технике. Так, благодаря высокорекреационноспособной O–O группе пероксиды являются эффективными агентами в борьбе с малярией и раковыми заболеваниями. Чувствительность к механическому, тепловому и электростатическому воздействию позволяет использовать пероксиды в качестве высокоэнергетических соединений. Также пероксиды широко используются в качестве присадок к дизельному топливу. Наряду с наличием эндопероксидной группой 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 противомаларийной активности. Одной из причин, вызывающих изменение реакционной способности пероксидов является стерическая затрудненность, как, например, в случае диспиро-1,2,4,5-тетраоксановых производных. Еще одним из факторов влияющим на реакционную способность пероксидной группы является природа заместителя. Так, адамантановые тетраоксаны проявляют большую антималярийную активность по сравнению с циклоалкановыми заместителями при пероксидном цикле. Также в литературе известны содержащие гетероатомы циклические пероксиды, которые находят применение как инициаторы полимеризации.

Следует отметить, что структурные исследования класса пероксидных соединений сопряжено с рядом сложностей, в частности, для всего класса характерна неустойчивость. Нестабильность большинства пероксидов обусловлена наличием высокорекреационноспособной O–O группы. Разнообразие используемых методов для исследования данной связи сильно ограничено, поскольку, например, широко применяемый в химической практике метод анализа как ядерный магнитный резонанс практически не применяется вследствие, во-первых, низкого природного содержания изотопа ^{17}O (~0.04%), а, во-вторых, наличия квадрупольного момента ядра кислорода со спином $I_{17\text{O}} = 5/2$ приводящего к существенному уширению сигнала за счёт короткого времени релаксации. Установление геометрических параметров пероксидных связей стало широко доступным благодаря возможностям рентгеноструктурных исследований и получению пероксидов в кристаллическом состоянии.

Установлено, что длина пероксидной связи варьирует в пределах от 1.45 до 1.49 Å и не коррелирует с термической стабильностью соединений. Среди органических эндопероксидов наиболее распространенной группой являются циклические соединения с одной O–O группой, которые подразделяются между собой в зависимости от размера цикла. Структурных исследований по данному классу соединений в литературе имеется ограниченное количество и, большая их часть посвящена поиску корреляции «структура–свойство». Так, например, для бициклических диоксетанов была показана корреляция между

конфигурацией заместителей и хемилюминесцентным сдвигом. Среди представителей органических эндопероксидов особый интерес представляют тетраоксаны, в связи с тем, что они проявляют пролиферативную и противомаларийную активности. При этом, недостаточность исследований в направлении структура–свойство не позволяет однозначно утверждать, какое из перекисных соединений будет иметь наиболее выраженный характер указанных свойств. Вместе с тем, не только молекулярная, но и кристаллическая структура также оказывает влияние на физико-химические свойства, в том числе и проявление стереоэлектронных взаимодействий. Данный аспект гораздо менее изучен в классе органических эндопероксидов и включает в себя данные о формируемых слабых и сильных водородных связях преимущественно заместителями при пероксидном фрагменте.

В литературе вплоть до последнего времени среди перекисных соединений в кристаллическом состоянии (1465 соединений в *CSD*, Release 2020.0) не обнаружено систематических исследований их молекулярного и кристаллического строения. В этой связи, в настоящей работе предпринята попытка установления закономерностей пространственного строения производных тетраоксазокана, и проявления стереоэлектронных взаимодействий в кристаллическом состоянии, что является **актуальной** задачей для физической и органической химии O- и N-содержащих гетероатомных соединений, а также является основой для понимания реакционной способности перекисных соединений.

Целью работы является установление структуры и факторов, ответственных за конформационное разнообразие, а также выявление стереоэлектронных эффектов и межмолекулярных взаимодействий в ряду производных 1,2,4,5,7-тетраоксазоканов методами рентгеноструктурных исследований на монокристаллах, комбинированных с неэмпирическими квантово-химическими расчетами и теорией Бейдера «Атомы в молекулах».

Для достижения поставленной цели необходимо решение следующих **задач**:

1. Структурный и конформационный анализ замещённых 1,2,4,5,7-тетраоксазоканов;
2. Анализ вицинальных стереоэлектронных взаимодействий неподелённой электронной пары атома азота и р-орбитали пероксидного атома кислорода в звене O–C–N тетраоксазокановых циклов;
3. Установление влияния внутри- и межмолекулярных взаимодействий на конформацию тетраоксазоканового цикла в кристаллах исследуемых соединений.

Научная новизна. Впервые проведен систематический анализ молекулярного и кристаллического строения тринадцати новых производных тетраоксазоканов.

С помощью метода натуральных орбиталей (NBO) для N–C–O и O–C–O фрагментов обнаружена двойная перекрёстная гиперконъюгация, выраженная во взаимодействии неподеленной пары атома азота (кислорода) с сигма разрыхляющей орбиталью C–O связи и взаимодействии неподеленной

электронной пары атома кислорода с разрыхляющей орбиталью C–N (C–O) связи. В рассматриваемых структурах взаимодействие $lpN \rightarrow \sigma^*C-O$ проявляется на двух N–C–O участках и, соответственно, не зависит от типа конформации тетраоксазоканового цикла.

Установлено, что производные тетраоксазоканов в кристаллическом состоянии принимают три типа конформаций пероксидного цикла: *твист-ванна-кресло*, *кресло-кресло* и *ванна-кресло*.

Выявлена корреляция между амплитудой складчатости цикла, то есть его конформацией и образующимися внутримолекулярными взаимодействиями. Установлено влияние межмолекулярных взаимодействий на длину связей тетраоксазоканового цикла.

Практическая ценность работы заключается в установлении конформации и выявлению роли стереоэлектронных эффектов в стабилизации реализующихся конформаций новых производных тетраоксазоканов, обладающих потенциальной противомаларийной и противоопухолевой активностью, что важно для поиска и разработки новых фармакологически перспективных соединений для медицины.

Объекты исследования. В работе изучены:

1,2,4,5,7-тетраоксазоканы: $(1r,3r,5r,7r)$ -7'-фенилспиро[адамантан-2,3'-[1,2,4,5,7]тетраоксазокан] **1**, $(1r,3r,5r,7r)$ -7'-(*p*-толил)спиро[адамантан-2,3'-[1,2,4,5,7]тетраоксазокан] **2**, $(1r,3r,5r,7r)$ -7'-(4-фторфенил)спиро[адамантан-2,3'-[1,2,4,5,7]тетраоксазокан] **3**, $(1r,3r,5r,7r)$ -7'-(4-хлорфенил)спиро [адамантан-2,3'-[1,2,4,5,7]тетраоксазокан] **4**, $(1r,3r,5r,7r)$ -7'-(2-метоксифенил)спиро[адамантан-2,3'-[1,2,4,5,7]тетраоксазокан] **5**, 10-(4-фторфенил)-7,8,12,13-тетраокса-10-азаспиро[5.7]тридекан **6**, 11-(4-фторфенил)-8,9,13,14-тетраокса-11-азаспиро[6.7]тетрадекан **7**, 4-(4-фторфенил)-1,2,6,7-тетраокса-4-азаспиро[7.7]пентадекан **8**, 2-{7,8,12,13-тетраокса-10-азаспиро-[5.7]тридекан-10-ил} уксусная кислота **9**, 10-(4-фторфенил)-1-изопропил-4-метил-7,8,12,13-тетраокса-10-азаспиро[5.7] тридекан **10**, 10-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-метил-7,8,12,13-тетраокса-10-азаспиро[5.7]тридекан **11**, 10-(3-хлорфенил)-1-изопропил-4-метил-7,8,12,13-тетраокса-10-азаспиро[5.7]тридекан **12**, 1-изопропил-4-метил-10-(4-метилизоксазол-3-ил)-7,8,12,13-тетраокса-10-азаспиро[5.7]тридекан **13**.

Методология и методы исследования. Молекулярная и кристаллическая структура исследованных соединений установлена методом рентгеноструктурного анализа монокристаллов. Сбор дифракционных данных осуществлен на дифрактометре Xcalibur Gemini Eos (графитовый монохроматор, MoK_{α} -излучение, длина волны $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$, ω -сканирование, максимальный угол съемки $2\theta_{\max} = 62^{\circ}$). Сбор и обработка результатов выполнены с помощью программы CrysAlis^{Pro} Oxford Diffraction Ltd¹. Структуры расшифрованы прямым методом и уточнены полноматричным методом наименьших квадратов в анизотропном приближении для неводородных атомов. Все атомы водорода соединений **1–13**, связанные с

¹ Technologies A., CrysAlis PRO. 2012: Yarnton, Oxfordshire, England.

атомами углерода, были расположены геометрически и уточнены с использованием модели наездника с ограничениями по расстоянию ароматических $\text{C-H} = 0.93 \text{ \AA}$, $\text{C-H}_2 = 0.97 \text{ \AA}$ и $\text{C-H} = 0.98 \text{ \AA}$ с $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{eq}}$. Расчеты выполнены по программе SHELX².

Расчёт энергии межмолекулярных взаимодействий осуществлён с помощью программы Pixel³ и AIMAll⁴.

Положения, выносимые на защиту.

- а) молекулярная структура производных 1,2,4,5-тетраоксазоканов;
- б) стереоэлектронные эффекты в ряду 1,2,4,5-тетраоксазоканов;
- в) конформационный анализ производных 1,2,4,5-тетраоксазокана;
- г) внутримолекулярные взаимодействия;
- д) межмолекулярные взаимодействия.

Апробация работы. Материалы работы представлены на XX Молодежной Школе-конференции по органической химии «Пчёлка» (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).

Личный вклад автора заключается в изучении и обобщении литературы по теме диссертации, участии в выборе темы, постановке задач и плана исследований, анализе полученных данных и формулировании выводов, подготовке публикаций по теме диссертационной работы. Автором выполнено рентгеноструктурное исследование монокристаллов, обработка и интерпретация полученных данных.

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается данными монокристаллической рентгеновской дифрактометрии. Научные положения и выводы, сформулированные в диссертации, подкреплены убедительными фактическими данными, представленными в приведенных 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 Pixel⁸ и AIMAll⁹. Результаты исследований депонированы в КБСД⁵.

Публикации. По материалам работы опубликовано 3 статьи в международных журналах, индексируемых Web of Science и SCOPUS, а также

² Sheldrick, G. M. A Short History of SHELX / G. M. Sheldrick // Acta Cryst. – 2008. – A64. – P. 112–122.

³ Gavezzotti, A. Efficient computer modeling of organic materials. The atom-atom, Coulomb-London-Pauli (AA-CLP) model for intermolecular electrostatic-polarization, dispersion and repulsion energies / A. Gavezzotti // New J. Chem. – 2011. – V. 35. – P. 1360–1368.

⁴ AIMAll (Version 17.11.14), T. A. K., TK Gristmill Software, Overland Park KS, USA, 2017 (aim.tkgristmill.com); Bader, R. F. W., Atoms in Molecules: A Quantum Theory. 1990, Oxford: Oxford University Press. XVIII, p.438

⁵ The Cambridge Structural Database (CSD) [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://www.ccdc.cam.ac.uk>.

рекомендованных ВАК РФ, и 4 тезисов докладов на российской и международной конференциях.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 115 страницах текста компьютерного набора (формат А4), состоит из введения, литературного обзора на тему «Молекулярная и кристаллическая структура пероксидов, их биологическая активность», обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и 6 приложений. Работа содержит 10 таблиц, 27 рисунков. Список цитируемой литературы содержит 176 библиографических ссылок.

Благодарности. Автор выражает глубокую благодарность сотруднику лаборатории гетероатомных соединений к.х.н., с.н.с. Махмудияровой Н.Н и её группе (зав. лаб., проф. Ибрагимов А.Г.) за предоставленные для исследования образцы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Литературный обзор посвящен анализу геометрии пероксидной связи, конформационного строения, связи структура–свойство и межмолекулярных взаимодействий производных ди-, три-, тетра-, пента и гексаоксанов, информация о которых имеется в Кембриджской базе структурных данных.

Во второй главе представлена экспериментальная часть работы, используемые методы характеристики и установления кристаллической структуры соединений, применяемые методы квантово-химических расчётов и расчёты в рамках теории Бейдера «Атомы в молекулах», а также расчёты энергии решётки с помощью PIXEL метода. Основные кристаллографические характеристики исследуемых соединений приведены в таблице 1.

Среди органических эндопероксидов 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. Для циклических пероксидов характерны те же конформации, что и для циклоалканов. Например, для диоксетанов характерны две конформации – *плоская* и *складчатая*, озонидов – *полукресло*, *искаженный конверт* и *конверт*, триоксанов – *кресло*, *твист-ванна*, *твист-кресло* и *ванна* и т.д. Длина пероксидной связи в большинстве соединений варьирует в пределах от 1.45 до 1.49 Å и практически не коррелирует с размером пероксидного цикла. Был проанализирован ряд циклических пероксидов (CSD, Release 2020.0) и показано, что С–О связи преимущественно принимают значения в интервале от 1.392 до 1.513 Å. Ряд работ посвящён исследованиям биологических и физико-химических свойств, а также корреляции «структура–свойство» в пероксидах для направленного дизайна фармакологически активных соединений.

Таблица 1 – Кристаллографические данные соединений 1–13

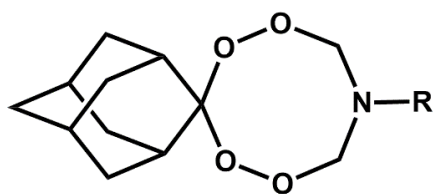
Соединение	a, Å	b, Å	c, Å	α , °	β , °	γ , °	V, Å ³	Простр. группа	Z	Z'	d _{выч} , г/см ³	R _{gt} /N _{ref} (I \geq 2 σ (I))
1	12.735(3)	6.5866(9)	18.883(3)	90	90	90	1583.9(5)	Pna2 ₁	4	1	1.331	0.0490/2359
2	20.1904(17)	6.6711(4)	12.9057(9)	90	106.432(8)	90	1667.3(2)	P2 ₁ /c	4	1	1.320	0.0972/3809
3	12.6307(9)	6.6410(5)	19.1592(14)	90	90	90	1607.1(2)	Pna2 ₁	4	1	1.386	0.0399/3765
4	20.184(4)	6.6789(7)	12.7848(16)	90	104.567(16)	90	1668.1(4)	P2 ₁ /c	4	1	1.401	0.0916/3891
5	12.4037(10)	14.5530(17)	9.9903(8)	90	103.023(8)	90	1757.0(3)	P2 ₁ /c	4	1	1.313	0.0766/4041
6	12.4485(6)	10.2927(6)	21.8055(10)	90	90	90	2793.9(2)	Pbca	8	1	1.347	0.0939/3246
7	5.7993(5)	25.037(3)	10.1500(11)	90	100.329(11)	90	1449.9(3)	Cc	4	1	1.362	0.0372/2662
8	5.6520(4)	26.493(3)	10.4717(10)	90	100.108(8)	90	1543.7(2)	P2 ₁ /n	4	1	1.340	0.0482/3560
9	6.3428(5)	10.3466(13)	19.0468(15)	78.754(9)	82.207(6)	77.034(8)	1189.2(2)	P-1	4	2	1.381	0.0975/5453
10	12.8989(17)	5.8609(5)	13.5007(19)	90	116.417(17)	90	914.1(2)	P2 ₁	2	1	1.233	0.0653/3445
11	11.5582(8)	6.0006(3)	27.226(2)	90	101.111(7)	90	1852.9(2)	P2 ₁	4	2	1.276	0.0583/6850
12	12.146(2)	6.0004(7)	14.022(3)	90	112.03(2)	90	947.3(3)	P2 ₁	2	1	1.248	0.0675/3613
13	6.3859(8)	8.1389(8)	16.238(3)	90	99.013(13)	90	833.53(19)	P2 ₁	2	1	1.301	0.0859/3831

Например, 1,2,4-триоксоланы спиросочленённые с адамантаном или циклогексаном не проявляют противомаларийной активности, тогда как триоксоланы спиросочленённые с адамантаном с одной стороны и циклогексаном с другой проявляют активность сравнимую с артемизинином, что объясняется благоприятным балансом между стерическим заслонением и доступностью пероксидной связи. Кроме того, широкий спектр действия пероксидных соединений позволяет использовать их в борьбе с малярией, раковыми заболеваниями, в качестве флюоресцентных меток, присадок к дизельному топливу и т.д.

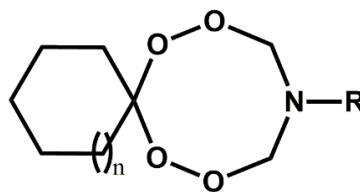
Таким образом, исследование молекулярной и кристаллической структур является актуальной задачей, а используемый комбинированный подход для анализа межмолекулярных взаимодействий в кристаллах перекисных соединений с целью их детального анализа применяется впервые для ряда новых азапероксидов.

1 Молекулярная структура производных 1,2,4,5-тетраоксазоканов

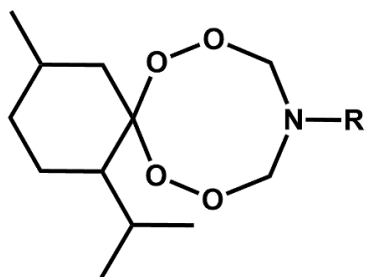
С целью установления факторов, влияющих на конформационную предпочтительность тетраоксазоканового цикла изучен ряд производных 1,2,4,5,7-тетраоксазоканов **1–13** (рисунок 1).



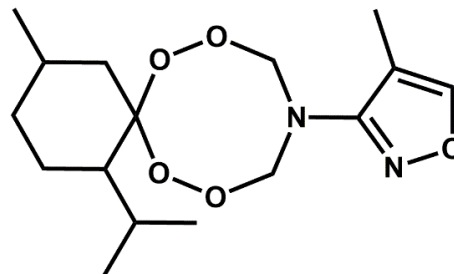
- 1: R = Ph
- 2: R = pCH₃Ph
- 3: R = pFPh
- 4: R = pClPh
- 5: R = oOCH₃Ph



- 6: n = 1, R = pFPh
- 7: n = 2, R = pFPh
- 8: n = 3, R = pFPh
- 9: n = 1, R = CH₂COOH



- 10: R = pFPh
- 11: R = pClPh
- 12: R = mClPh



13

Рисунок 1 – Структурные формулы соединений **1–13**

Установлено, что N-арильный заместитель в структурах **1–8** и **10–13** занимает псевдоаксиальное положение относительно плоскости тетраоксазоканового цикла. Кроме того, сумма валентных углов при атоме азота составляет от 354.32 до 357.94°, что подтверждает сопряжение неподелённой электронной пары (НЭП) атома азота с ароматической системой кольца.

Восьмичленный пероксидный цикл принимает несколько типов конформаций: *твист-ванна-кресло* (рисунок 2) для соединений с адамантановыми и циклоалкановыми заместителями (**1–8**), *кресло-кресло* и *ванна-кресло* – для структур со спироментоновыми заместителями (**10–13**) в зависимости от природы заместителя при атоме азота (рисунок 2).

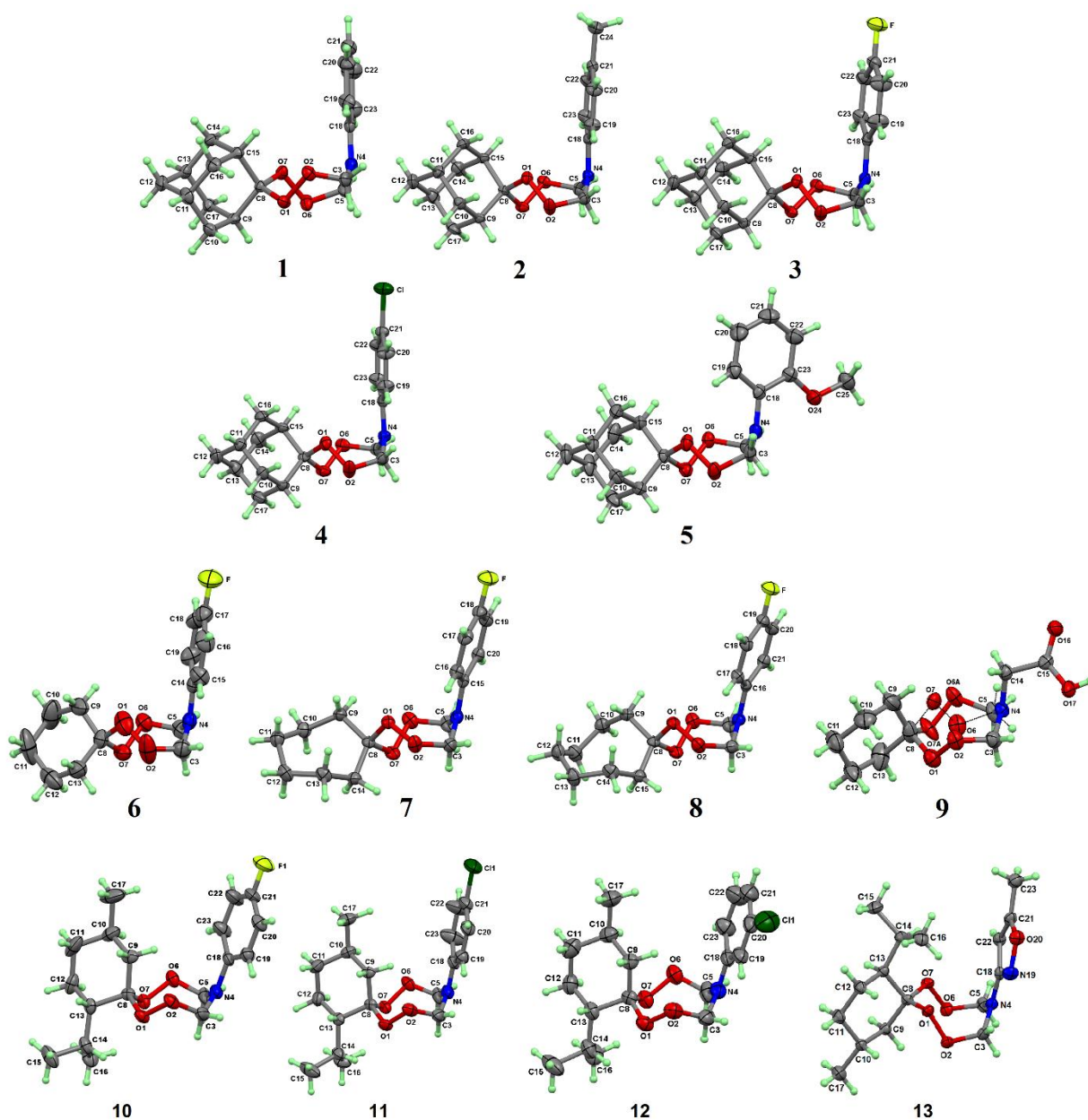


Рисунок 2 – Молекулярная структура спироадамантан **1–5**, спироциклоалкан **6–9** и спироментон **10–13** тетраоксазоканов. Атомы представлены эллипсоидами тепловых колебаний ($p = 30\%$)

Следует отметить, что в структуре **9** наблюдается статистическая разупорядоченность расположения тетраоксазоканового цикла, 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 2). Подобных азапероксидных циклов в Кембриджской базе данных не обнаружено (CSD, Release 2020.0).

Анализ топологических параметров КТ(3,-1) C–O связей показал корреляцию длин связей с величиной электронной плотности и её лапласиана. Электронная плотность принимает значения в пределах 0.24–0.27 е/ау³, лапласиан электронной плотности изменяется от 0.53 до 0.60 е/ау⁵. Отличительной особенностью C–N связей по сравнению с O–O и C–O является сравнительно большие по модулю значения электронной плотности и её лапласиана. Так, например, в структуре **13** лапласиан электронной плотности в КТ (3,-1) C3–N4, N4–C5 и N4–C18 связей сравним с лапласианом в КТ двойных связей C21–C22 и C18–N19 ($\nabla^2\rho(r) = -1.0674$ и -0.7925 е/ау⁵, соответственно) и составляет -0.9809 , -1.0025 и -1.1941 е/ау⁵ соответственно.

2 Стереoeлектронные эффекты в ряду 1,2,4,5-тетраоксазоканов

Причину различий в длинах связей проанализировали с точки зрения стереoeлектронных эффектов. В структурах **1–13** $lp_N \rightarrow \sigma^*_{C-O}$ СЭ проявляются на двух N–C–O участках и не зависят от типа конформации тетраоксазоканового цикла по сравнению с семичленными дитиазепанами. При этом энергии взаимодействий $lp_{N4} \rightarrow \sigma^*_{C3-O2}$ и $lp_{N4} \rightarrow \sigma^*_{C5-O6}$ в структурах **1–4**, **9–11** незначительно отличаются между собой. Так, например, для соединения **2** указанные энергии взаимодействий составляют 75.35 (для $lp_{N4} \rightarrow \sigma^*_{C3-O2}$) и 78.53 кДж/моль (для $lp_{N4} \rightarrow \sigma^*_{C5-O6}$). Тогда как, в соединении **5** сопряжение неподеленной электронной пары атома азота (lp) с сигма разрыхляющими орбиталями (σ^*) C3–O2 и C5–O6 связей составляет соответственно 66.19 и 81.84 кДж/моль (рисунок 3).

Следует отметить, что в соединениях **1–13** энергия взаимодействия $lp_O \rightarrow \sigma^*_{C-N}$ зависит от конформации тетраоксазоканового цикла. Соответственно, для соединений с симметричными *ванна-кресло* (**13**) и *кресло-кресло* (**10–12**) конформациями разница в энергиях $lp_O \rightarrow \sigma^*_{C-N}$ 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 соответственно для $lp_{O2} \rightarrow \sigma^*_{C3-N4}$ и $lp_{O6} \rightarrow \sigma^*_{C5-N4}$.

Таким образом, в ряду исследуемых соединений выявлены стереoeлектронные эффекты, которые проявляются на двух геминальных N–C–O и двух геминальных O–C–O участках независимо от типа конформации.

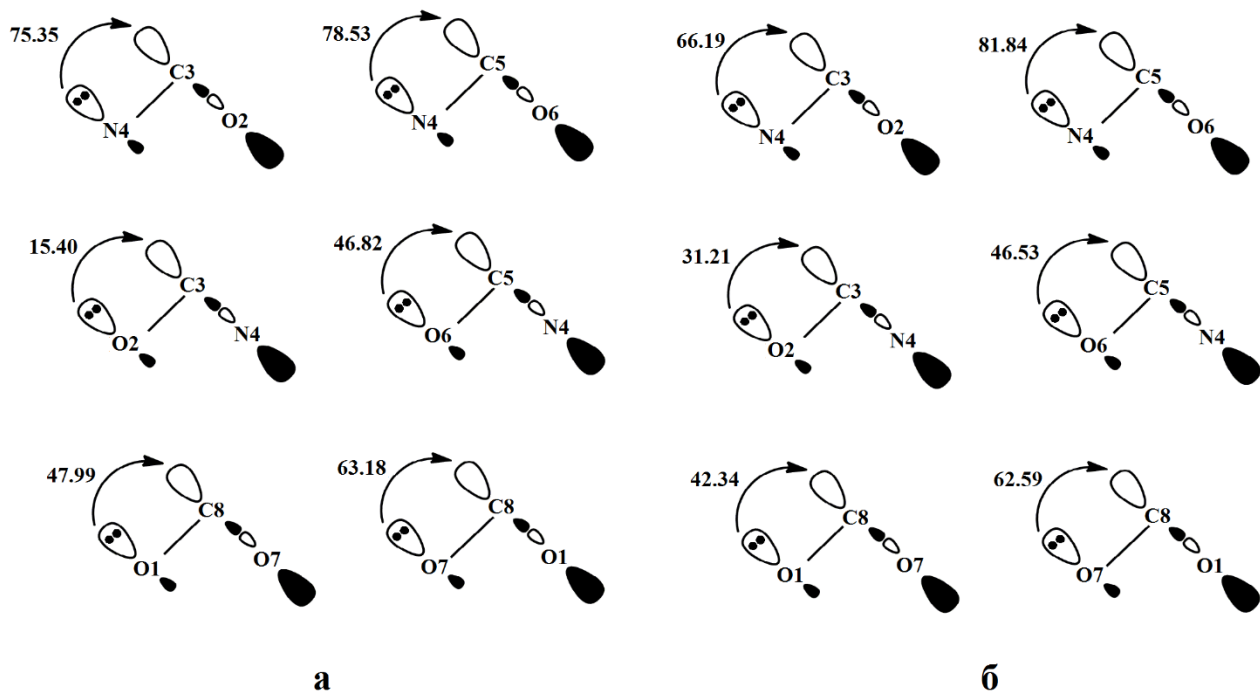


Рисунок 3 – Схема стереоэлектронных взаимодействий $n \rightarrow \sigma^*$ в структурах **2** (а) и **5** (б). Значения приведены в кДж/моль

3 Конформационный анализ производных 1,2,4,5-тетраоксазокана

С целью обоснования предпочтительности той или иной конформации в рядах указанных соединений, изучено их конформационное поведение с применением квантово-химических расчётов в рамках метода B3LYP/6-31G(d,p). Изменение эндоциклического торсионного угла N–C–O–O приводит к реализации всех возможных конформаций насыщенного пероксидного гетероцикла. Переходные состояния уточнены по наличию одной из мнимых частот в соответствующем Гессиане.

Главному минимуму на поверхности потенциальной энергии (ППЭ) в соединениях **1–4**, **6**, **8–12** соответствует конформация реализуемая в кристаллическом состоянии, в отличие от соединений **5**, **7** и **13**. Энергетический барьер между конформациями *твист-ванна-кресло* и *кресло-кресло* в **5** и **7** составил соответственно 2.05 и 0.25 кДж/моль. Интересно отметить, что для **6**, **8** и **9** спироциклоалкановых тетраоксазоканов энергетический барьер между глобальным и локальным минимумами также незначителен и составляет 0.38, 1.84, 1.55 кДж/моль соответственно. Для соединения **13** энергетический барьер между *ванна-кресло* и *кресло-кресло* конформерами значительно больше и составляет 6,78 кДж/моль, что может быть обусловлено природой заместителя (рисунок 4).

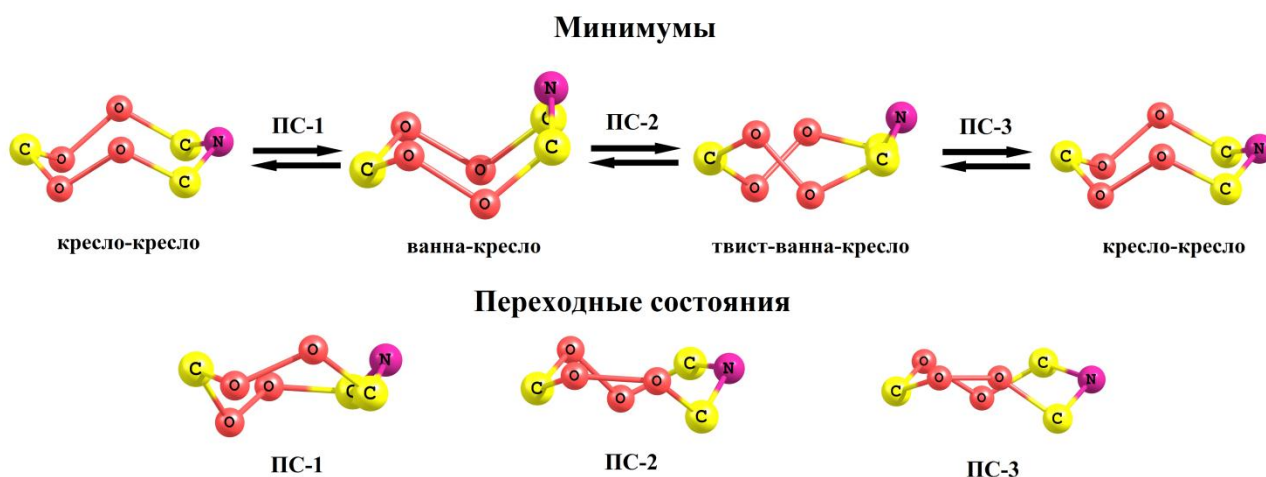


Рисунок 4 – Конформационный анализ структуры **13**

Таким образом, выявлено, что в кристаллах соединений **1–4**, **6** и **8** реализуется конформация *твист-ванна-кресло*, в **10–12** – *кресло-кресло* которые соответствуют глобальному минимуму на ППЭ. В кристаллах **9** одновременно реализуются две конформации *твист-ванна-кресло* и *кресло-кресло* значению глобального минимума соответствует конформация *твист-ванна-кресло*. Для соединений **5**, **7** и **13** согласно конформационному анализу наиболее энергетически выгодная конформация *кресло-кресло*, тогда как в кристаллическом состоянии наблюдается *твист-ванна-кресло* (**5**, **7**) и *ванна-кресло* (**13**).

4 Внутримолекулярные взаимодействия

В связи с тем, что на конформационную предпочтительность могут оказывать влияние внутримолекулярные взаимодействия, то было решено провести их детальный анализ.

Ориентация арильного заместителя в структурах **1–4** создает благоприятные условия для образования внутримолекулярных водородных С–Н...О связей и коротких Н...Н взаимодействий (рисунок 5).

Так, в структурах **1–4** С–Н...О связь формируется между атомом водорода Н19(Н23) арильного фрагмента и атомом кислорода О2(О6) тетраоксазоканового цикла. Указанные водородные связи имеют длину от 2.44(3) до 2.657(2) Å. Кроме того, между протонами арильного фрагмента (Н19 и Н23) и водородами метиленовых групп тетраоксазокана (Н3В и Н5В) формируются Н...Н взаимодействия, длина которых варьирует в широких пределах от 1.941–2.156 Å. Метоксигруппа в ортоположении арильного фрагмента в силу стерических причин приводит к максимальному развороту фенила относительно средней плоскости тетраоксазокана **5** и соответственно 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 водородом Н5В.

15.88 кДж/моль). Значения топологических параметров электронной плотности в КТ (3,-1) практически не отличаются. Например, электронная плотность для C16–H16C...O7 связи равна 0.0118, 0.0127 и 0.0129 e/au³ для **10**, **11** и **12** соединений соответственно (рисунок 5).

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

Отмечено, что характер формирования внутримолекулярных взаимодействий коррелирует с амплитудой складчатости тетраоксазоканового цикла.

5 Кристаллическая структура

Слабые межмолекулярные взаимодействия (в отсутствие сильных) являются определяющим фактором конформационной предпочтительности в циклических и ациклических системах. Можно предположить, что конформация тетраоксазоканового цикла соединений **1–13** предопределяется межмолекулярными взаимодействиями.

Независимая часть элементарной ячейки соединений **1–8**, **10**, **12**, **13** включает в себя одну молекулу в отличие от **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**). В кристаллах между молекулами преимущественно формируются C–H...O водородные связи и короткие H...H взаимодействия, а также в зависимости от природы заместителя образуются C–H...X (X = F, Cl и N) и O–H...O водородные связи и C–H...π контакты. Молекулы **1–4**, **6** и **7** формируют в кристаллах 2D мотивы за счет водородных связей типа C–H...O, **5** – 3D мотив, **8**, **10–13** – 1D мотивы, тогда как **9** – 0D мотив за счет O–H...O взаимодействий.

В первой паре соединений **1** и **3** двумерный мотив формируется за счет прочных C–H...O водородных связей между атомами кислорода тетраоксазоканового цикла и атомами водорода адамантанового (C14–H14B...O1 в **1** и C16–H16B...O7 в **3**), метиленового (C3–H3B...O6 в **1** и C5–H5B...O2 в **3**) и фенильного (C20–H20...O7 в **1** и C20–H20...O1 в **3**) фрагментов. Указанные связи характеризуются высокими значениями электронной плотности и ее лапласиана. Так, например, в кристалле **1** для C20–H20...O7 электронная плотность $\rho(r)$ составляет 0.0105 e/au³, а ее лапласиан $-\nabla^2\rho(r)$ равен 0.0362 e/au⁵. Наиболее прочными C–H...O связями в кристаллах **1** и **3** являются взаимодействия между атомом кислорода тетраоксазоканового цикла и водородом метиленового фрагмента, $E=10.86$ и 11.25 кДж/моль, соответственно. Также, в кристаллах соединения **3** кроме перечисленных межмолекулярных взаимодействий образуется относительно сильная C12–H12A...F связь ($d_{H...F}=2.552$ Å). Таким образом, для соединений **1** и **3** выявлен схожий характер формирования межмолекулярных C–H...O водородных

связей, что вероятно можно объяснить сходством радиусов атомов водорода (53 пм) и фтора (73 пм).

Во второй паре соединений **2** и **4**, так же как и для **1** и **3**, формируются 2D мотивы, но за счёт 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). Энергии указанных взаимодействий составляют порядка 9.94–11.12 кДж/моль, что позволяет отнести их к взаимодействиям средней силы. Молекулы по отношению друг 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).

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...О6) и адамантанового фрагментов (С10–Н10А...О2), а также между атомами Н5В метиленовой группы и О24 метоксифенильного заместителя.

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^3 . 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 счёт С–Н...О межмолекулярных взаимодействий. При этом стоит отметить, что кристаллы **1** и **3**, **2** и **4** имеют аналогичные мотивы. Из общей массы 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 соединения **1–4**, формируют 2D мотив в кристаллах. Данный мотив формируется за счёт слабых С–Н...О водородных связей формирующихся между атомами кислорода тетраоксазоканового цикла и атомами водорода метиленового и фенильного фрагментов. Кислородный атом О1 участвует в образовании С–Н...О водородных связей за счёт которых молекулы соединения **6** формируют зигзагообразную цепочку (вдоль оси *b*), а молекулы **7** – стопки (вдоль оси *a*). КТ (3,-1) связи С19–Н19...О2 в кристалле **6** имеет высокие значения электронной плотности и её лапласиана. В то же время в кристаллах **7** наиболее прочным является С–Н...О взаимодействие между атомом кислорода О1 и водородом Н5А метиленовой группы. 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 %.

Кристаллическая упаковка соединения **8** формируется за счёт C5–H5A...O1 и C9–H9A...O7 водородных связей образующих 1D мотив, в котором молекулы укладываются в стопки вдоль оси *a*.

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 H9A и атомом кислорода O7 тетраоксазоканового цикла ($d_{O7...H9A} = 2.664 \text{ \AA}$). Согласно расчётам, проведённым в программе AIMAll энергии указанных взаимодействий составили 13.09 и 6.54 кДж/моль для C5–H5A...O1 и C9–H9A...O7 соответственно. Высокие значения электронной плотности и её лапласиана в КТ(3,-1) также свидетельствуют о прочности данных связей. На основании топологического анализа электронной плотности дополнительно были обнаружены КТ(3,-1) для нескольких C–H...O водородных связей, длина которых меньше суммы ван-дер-Ваальсовых радиусов. Ориентация молекул *голова-к-хвосту* создает благоприятные условия для образования C–H...F связей вдоль оси *b*.

Молекулы **9** формируют циклический димер (0D мотив) за счет O–H...O взаимодействий. Также в кристалле образуются слабые C–H...O 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 ($d_{O1'...H3B} = 2.646 \text{ \AA}$, $d_{O2'...H3B} = 2.663 \text{ \AA}$, $\angle_{C3-H3B...O1'} = 149.17^\circ$, $\angle_{C3-H3B...O2'} = 128.85^\circ$).

В соединениях **10-12** формируется 1D мотив за счёт C–H...O водородных связей. Интересно отметить, что только для соединения **10** формируется мотив, где одна из двух бифуркатных C–H...O водородных связей принимает участие в образовании спиралевидных цепочек (C5–H5A...O6, операция симметрии 1-x,-1/2+y,-z), а вторая (C3–H3A...O6, операция симметрии x,-1+y,z) – в образовании стопок вдоль оси *b*. Прочность этих взаимодействий существенно различается, о чём свидетельствует разница в межатомных расстояниях O...H и в значениях электронной плотности и её лапласиана в КТ (3,-1). Например, расстояния O2...H3A и O2...H5A составляют 2.496(3) и 2.677(4) 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 выявлено C9–H9B...O7 взаимодействие, расстояние O...H которого больше суммы ван-дер-Ваальсовых радиусов на 0.164 Å. Также были выявлены C–H...F взаимодействия между соседними молекулами тетраоксазоканов по типу *голова-к-хвосту* между фенильным и ментоновым фрагментами, расстояние между которыми больше суммы ван-дер-Ваальсовых радиусов атомов фтора и водорода.

В кристаллах **11** и **12** за счёт бифуркатных C–H...O водородных связей образуются спиралевидные (зигзагообразные) цепи. Этот мотив, в отличие от

соединения **10**, образуется между метиленовым атомом водорода Н3А и атомами кислорода О1 и О2 тетраоксазоканового кольца. При этом следует отметить, что несмотря на то, что расстояние О...Н для обеих связей меньше суммы ван-дер-Ваальсовых радиусов по данным АМ анализа КТ (3,-1) между Н3А и О1, не обнаружено.

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 молекулярных пар С9–Н9В...Об в **11** и **12** незначительно отличаются и равны 6.15 кДж/моль для **11**, 6.28 кДж/моль для **12**. 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 составляет 2.918 Å. Ещё одной отличительной особенностью между этой группой соединений является наличие в кристалле **12** более прочных С–Н...С1 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 С1...С1 контактов в кристаллах молекул соединения **11**.

В кристалле **13** формируется зигзагообразная цепочка из молекул, связанных между собой за счет С–Н...Н взаимодействий (операция симметрии 1-x, -1/2+y, -z). Взаимодействие С3–Н3А...Н15 имеет длину 2.589 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, основанных на квантовой теории атомов в молекулах (QТАИМ) 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.

Ортогонально зигзагообразным цепям образуются стопки из молекул связанных между собой самыми сильными стабилизирующими С–Н...О водородными связями. Среди них С22–Н22...О1 и С22–Н22...О2, С22–Н22...О2 и С5–Н5В...О2 связи являются бифуркатными. Прочность этих взаимодействий существенно различается, о чём свидетельствует разница в межатомных расстояниях О...Н и углах С–Н...О. Так, расстояния О2...Н5В и О2...Н22 составляют 2.686 и 2.558 Å, соответственно, а углы С5–Н5В...О2 и С22–Н22...О2 равны соответственно 168.7 и 154.0°. В пользу более прочного связывания О2...Н22 говорит и более короткое расстояние О...Н и более высокие по модулю значения электронной плотности 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 2.568 Å, а угол равен 161.73°, что немного больше аналогичных параметров в связи С22–Н22...О2. Топологические параметры связей и энергия взаимодействия этих связей практически идентичны.

ВЫВОДЫ

1. Впервые систематически исследованы молекулярная и кристаллическая структура тринадцати новых спиро-тетраоксазоканов в кристаллическом состоянии. Установлено, что конформация тетраоксазоканового цикла с ахиральными спиро-адамантановыми и спиро-циклоалкановыми фрагментами принимает конформацию *твист-ванна-кресло*, в то время как с хиральными спиро-ментоновыми фрагментами и галогенфенильным фрагментом – *кресло-кресло*, а для спиро-ментона с оксазольным заместителем – *ванна-кресло*.

2. Анализ натуральных молекулярных орбиталей в рамках теоретического приближения V3LYP/6-31G(d,p) и топологический анализ электронной плотности в критических точках (3,-1) в рамках теории Бейдера «Атомы в молекулах» позволили обнаружить стереоэлектронные взаимодействия на участках Lp-N-C-O и Lp-O-C-O ($n_O \rightarrow \sigma^*_{C-O}$, $n_O \rightarrow \sigma^*_{C-N}$ и $n_N \rightarrow \sigma^*_{C-O}$), возникающих в тетраоксазокановом цикле рассмотренных соединений и установлено, что для всех исследованных соединений проявления стереоэлектронных эффектов наблюдается на двух геминальных N-C-O участках независимо от конформационных состояний восьмичленных циклов.

3. Методами компьютерного моделирования конформационных превращений в программе GAUSSIAN09 с применением квантово-химических расчётов в рамках метода V3LYP/6-31G(d,p) было установлено, что в кристаллах соединений **1–4**, **6** и **8** реализуется конформация *твист-ванна-кресло*, в **10–12** – *кресло-кресло* которые соответствуют глобальному минимуму на ППЭ. В кристаллах **9** одновременно реализуются две конформации *твист-ванна-кресло* и *кресло-кресло* значению глобального минимума соответствует конформация *твист-ванна-кресло*. Для соединений **5**, **7** и **13** согласно конформационному анализу наиболее энергетически выгодная конформация *кресло-кресло*, тогда как в кристаллическом состоянии наблюдается *твист-ванна-кресло* (**5**, **7**) и *ванна-кресло* (**13**).

4. Обнаружена ведущая роль слабых C-H...X внутримолекулярных водородных связей на конформационную предпочтительность спиро-тетраоксазоканов и амплитуду складчатости циклов.

Показано, что амплитуды складчатости (Q) гетероциклов молекул **1–4** изменяются от 1.191(3) до 1.198(4) Å в пределах экспериментальной погрешности с формированием внутримолекулярной C-H...O связи между атомом водорода арильного фрагмента и атомом кислорода тетраоксазоканового цикла, а также между протонами арильного фрагмента и водородными метиленовыми группами тетраоксазокана за счёт H...H взаимодействий. В отличие от соединения **5** (амплитуда складчатости 1.154(2) Å) где наблюдаются внутримолекулярные взаимодействия с участием метоксильной группы.

Основное содержание опубликовано в следующих работах:

1. Tulyabaev, A.R. What is responsible for conformational diversity in single-crystal tetraoxazaspiroalkanes? X-Ray, DFT, and AIM approaches / A.R. Tulyabaev, K.Sh. Bismukhametov, E.S. Meshcheryakova, N.N. Makhmudiyarova, R.Sh. Rakhimov, L.M. Khalilov // *CrystEngComm*. – 2018. – V. 20. – P. 3207-3217.
2. Khalilov, L.M. How the oxazole fragment influences the conformation of the tetraoxazocane ring in a cyclohexanespiro-3'-(1,2,4,5,7-tetraoxazocane): single crystal X-ray and theoretical study / L.M. Khalilov, E.S. Meshcheryakova, K.Sh. Bismukhametov, N.N. Makhmudiyarova, K.R. Shangaraev, A.R. Tulyabaev // *Acta Cryst.C*. – 2019. – V. C75. – P. 1439–1447.
3. Tyumkina, T.V. Synthesis, Molecular Structure, Conformation and Biological Activity of Ad-substituted N-Aryl-tetraoxaspiroalkanes / T.V. Tyumkina, N.N. Makhmudiyarova, G.M. Kiyamutdinova, E.S. Meshcheryakova, K.Sh. Bismukhametov, M.F. Abdullin, L.M. Khalilov, A.G. Ibragimov, U.M. Dzhemilev // *Tetrahedron*. – 2018. – V. 74. – P. 1749–1758.
4. Бикмухаметов К.Ш. Влияние природы атома галогена в бензольном кольце на супрамолекулярные мотивы и энергию межмолекулярных связей спиро [адамantan-2,2'-[1,3,4,8,6]тетраоксазокана] / Бикмухаметов К.Ш., Мещерякова Е.С., Тулябаев А.Р., Махмудиярова Н.Н., Халилов Л.М. // Сборник тезисов XX Молодежной Школы-конференции по органической химии, Казань, Россия, 18-21 сентября 2017 г. – 102с.
5. Бикмухаметов К.Ш. Молекулярная структура и стереоэлектронные эффекты в классе новых перспективных противомаларийных пероксидов / Бикмухаметов К.Ш., Мещерякова Е.С., Тулябаев А.Р., Махмудиярова Н.Н., Халилов Л.М. // IX Национальная кристаллохимическая конференция, Суздаль, Россия, 4–8 июня 2018 года – С. 117.
6. Бикмухаметов К.Ш. Особенности кристаллического строения гомологического ряда новых спиро- тетраоксазокановых производных / Бикмухаметов К.Ш., Мещерякова Е.С., Тулябаев А.Р., Королёва Л.С., Махмудиярова Н.Н., Халилов Л.М. // Материалы XII Всероссийской научной интернет-конференции «Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и биотехнологии», Уфа, Россия, 26-27 ноября 2018 г. – С. 9-10.
7. Бикмухаметов К.Ш. Влияние природы заместителя на молекулярную и кристаллическую структуры производных 4-метил-1-(пропан-2-ил)-7,8,12,13-тетраокса-10-азаспиро[5.7]тридекана / Бикмухаметов К.Ш., Мещерякова Е.С., Тулябаев А.Р., Махмудиярова Н.Н., Халилов Л.М. // III Всероссийская молодежная конференция «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений», Уфа, Россия, 14-17 ноября 2018 г. – С. 114-115.