

На правах рукописи

Герасимова Дарья Павловна

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ И ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
ГОМО- И ГЕТЕРОХИРАЛЬНОГО ТИПОВ СВЯЗЫВАНИЯ
ПРОИЗВОДНЫХ 5-ГИДРОКСИ-3-ПИРРОЛИН-2-ОНА**

Специальность 1.4.4. Физическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Казань – 2024

Работа выполнена в Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленном структурном подразделении Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук»

Научный руководитель: кандидат химических наук
Лодочникова Ольга Александровна

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор РАН
Корлюков Александр Александрович,
Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук, ведущий научный сотрудник лаборатории рентгеноструктурных исследований, г. Москва;

доктор химических наук, профессор РАН
Фукин Георгий Константинович,
Институт металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева Российской академии наук, ведущий научный сотрудник группы рентгенодифракционных исследований, г. Нижний Новгород.

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)», г. Челябинск.

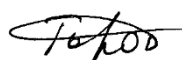
Защита диссертации состоится **«10» апреля 2024 года в 14 часов** на заседании диссертационного совета 24.1.225.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук» по адресу: 420088, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8, ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН, большой конференц-зал.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН и на сайте <http://www.iopc.ru/>.

Отзывы на автореферат в двух экземплярах просим присылать по адресу: 420088, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8, ИОФХ им. А.Е. Арбузова, ученому секретарю совета, e-mail: toropchina@iopc.ru.

Автореферат разослан «20» февраля 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат химических наук



Торопчина А.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Хиральность молекулярных соединений имеет большое значение для химических и биохимических систем и открывает множество возможностей для целого ряда дисциплин: от фундаментальной синтетической и физической химии через прикладную медицинскую химию до материаловедения как в промышленных, так и в академических исследованиях. Получение чистых энантиомеров приобретает всё большее значение не только для фармацевтической промышленности, но также для агрохимии и биотехнологии. В настоящее время есть четкие доказательства того, что часто только один энантиомер хирального лекарственного средства или биоактивного вещества обеспечивает желаемый физиологический эффект, тогда как другой энантиомер во многих случаях не оказывает желаемого действия или даже вреден.

Химический синтез часто неселективен и ведет к рацематам. Этот факт и потребность в индивидуальных энантиомерах вызывают большой научный и коммерческий интерес к эффективным процессам разделения рацемических смесей. Спонтанное разделение на энантиомеры при кристаллизации рацематов, или другими словами, образование рацемических конгломератов в отсутствие какого-либо хирального источника, представляет значительный интерес в контексте гомохиральности в жизни и абсолютного асимметрического синтеза в твердом состоянии. Технологические процессы, основанные на явлении спонтанного разделения, являются, вероятно, наиболее удобным и экономичным способом получения энантиоцистых веществ. В то же время вопрос, почему одни соединения при кристаллизации претерпевают спонтанное разделение, а другие – нет, продолжает оставаться одним из ключевых в современной стереохимии. Различными группами авторов в последнее время предпринимались попытки объяснить способность/неспособность соединения к спонтанному разделению: наличием в молекуле той или иной комбинации функциональных групп, степенью конформационной подвижности молекулы, наличием в молекуле того или иного собственного элемента симметрии. Традиционно кристаллографическим подходом к этой проблеме является рассмотрение всех межмолекулярных взаимодействий в кристалле и выявление преимуществ гомохиральных взаимодействий в хиральных кристаллах по сравнению с гетерохиральными в рацемических. Этот подход продолжает оставаться **актуальным** в свете получения новых классов хиральных веществ и пополнения «копилки» разных типов межмолекулярных взаимодействий.

Степень разработанности темы исследования. В литературе по вопросу кристаллизации хиральных органических соединений можно отметить следующую ситуацию. В качестве ключа к пониманию образования рацемического или гомохирального кристалла рассматриваются внутри- и межмолекулярные взаимодействия, которые в ряде случаев можно интерпретировать. Система нековалентных взаимодействий, лежащая в основе кристаллизации, может быть очень сложной, включающей внутримолекулярные контакты, способствующие конформационной стабилизации кристалла, межмолекулярные контакты между растворителем и хиральным соединением и супрамолекулярные контакты, способствующие образованию супрамолекулярных мотивов, влияющих на кристаллизацию.

Цель работы. Выявить факторы, определяющие гомо- и гетерохиральный тип связывания в кристаллах производных 5-гидрокси-3-пирролин-2-она.

Для реализации поставленной цели были сформулированы следующие **задачи**:

1. Выполнить скрининг возможных кристаллических форм серии *N*-замещенных 5-гидрокси-3-пирролин-2-онов методами кристаллизации из раствора, расплава, суспендирования образца в гексане при различных температурах.
2. Охарактеризовать полученные кристаллические формы набором физико-химических методов, интерпретировать их отличительные особенности с позиции различий в кристаллической структуре, установить условия существования каждой из них и изучить возможность их перехода друг в друга.
3. Выявить влияние заместителей в молекулах тиоэфиров *N*-замещенных 5-гидрокси-3-пирролин-2-онов на тип и геометрию реализующихся межмолекулярных взаимодействий и показать их роль в формировании стереохимического типа кристалла.
4. Выйти «за рамки» кристаллической структуры в понимании гомо- и гетерохиральных типов связывания молекул тиоэфиров *N*-замещенных 5-гидрокси-3-пирролин-2-онов посредством квантово-химических расчётов модельных димерных ассоциатов разного стереохимического типа в свободном состоянии.

Научная новизна работы:

1. Впервые подробно изучен феномен «двойной энантиофобности» при кристаллизации рацемических смесей хиральных соединений.
2. Впервые детально изучен уникальный фазовый переход «рацемический конгломерат 1 – рацемический конгломерат 2».
3. Выявлено фундаментальное различие гомо- и гетерохиральных типов связывания в серии тиоэфиров *N*-замещенных 5-гидрокси-3-пирролин-2-онов.

Теоретическая и практическая значимость. Теоретическая значимость работы заключается в получении результатов фундаментального характера по исследованию феномена спонтанного разделения энантиомеров и в обобщении полученных результатов на уровне закономерностей. На примере серии производных 5-гидрокси-3-пирролин-2-она показано, что проявление хиральности в кристаллах тесно связано с супрамолекулярной структурой, и следовательно, небольшие структурные изменения на молекулярном уровне могут вызвать значительные изменения за пределами молекулы и повлиять на тип кристаллизации, а именно, на образование гетеро- и гомохирального кристалла. Наблюдаемые корреляции между особенностями кристаллического строения и предпочтением образования одной из возможных форм, например, рацемического соединения или рацемического конгломерата, могут быть использованы при планировании процессов кристаллизации в хиральных системах родственных или близких по строению соединений с целью разделения смесей их оптических изомеров при разработке новых препаратов для медицины. Понимание закономерностей образования различных кристаллических фаз как с точки зрения стереохимии, так и кристаллохимии, крайне важно для создания конструктивной базы современных исследований по обнаружению соединений с выраженной биологической активностью.

Методы исследования. В ходе выполнения исследований по теме диссертации в комплексе использовались современные физико-химические методы исследования структуры и свойств веществ (монокристалльный рентгеноструктурный анализ (РСА), порошковая дифрактометрия, ДСК, ИК спектроскопия) и методы квантовой химии.

Положения, выносимые на защиту:

1. Результаты полиморфного скрининга тиоэфиров *N*-замещенных 5-гидрокси-3-пирролин-2-онов и *N*-замещенных 5-гидрокси-3-пирролин-2-онов с фенилтриазольным заместителем, методы получения кристаллов заданной симметрии.

2. Результаты исследования межмолекулярных взаимодействий по данным монокристалльного РСА, выявление их роли в формировании кристаллов *N*-замещенных 5-гидрокси-3-пирролин-2-онов.

3. Данные изучения термического поведения индивидуальных веществ и отдельных полиморфных форм *N*-замещенных 5-гидрокси-3-пирролин-2-онов.

4. Особенности ИК спектров кристаллических модификаций тиоэфиров *N*-замещенных 5-гидрокси-3-пирролин-2-онов.

5. Данные квантово-химических расчётов изолированных молекул, димерных ассоциатов разного стереохимического состава и кристаллической упаковки тиоэфиров *N*-замещенных 5-гидрокси-3-пирролин-2-онов.

Степень достоверности результатов. Достоверность результатов подтверждается обширным экспериментальным материалом, полученным с помощью современных физических и физико-химических методов исследования, дополнительно подкрепленным квантово-химическими расчетами. Результаты работы интерпретированы в рамках современных теоретических представлений, согласуются с имеющимися литературными данными, опубликованы в рецензируемых профильных и междисциплинарных журналах.

Апробация работы. Результаты диссертационной работы были представлены в виде устных и стендовых докладов на Всероссийских и Международных конференциях: XXII и XXVI Всероссийская конференция молодых учёных-химиков (с международным участием) (Нижний Новгород, 2019, 2023); 32-й Европейский конгресс кристаллографов (ЕСМ32) (Вена, Австрия, 2019); XI Международная конференция по химии для молодых ученых (Санкт-Петербург, 2019), Международная научно-практическая конференция «Современные проблемы химии, технологии и фармации» (Чебоксары, 2020), X Национальная кристаллохимическая конференция (Приэльбрусье, 2021); Всероссийский конгресс по химии гетероциклических соединений «KOST-2021» (Сочи, 2021); Всероссийская научная конференция «Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней» (Домбай, 2023), а также итоговая научно-образовательная конференция студентов Казанского федерального университета (Казань, 2019) и итоговая научная конференция Федерального исследовательского центра «Казанский Научный Центр Российской Академии Наук» (Казань, 2023).

Публикации. По результатам диссертационной работы опубликовано 6 статей в журналах, входящих в перечень, рекомендуемый ВАК РФ, и тезисы 8 докладов.

Объем и структура работы. Диссертационная работа состоит из введения, трёх глав,

заклучения, списка условных обозначений и сокращений и списка литературы. Общий объем диссертации составляет 143 страницы, включая 23 таблицы, 13 схем и 70 рисунков. Библиографический список насчитывает 230 ссылок.

Личный вклад автора. Автор диссертации самостоятельно анализировал литературные данные, принимал участие в постановке целей и задач исследования, полностью выполнял основной объем экспериментальной (рентгеноструктурный анализ) и теоретической работы (квантово-химические расчеты), анализировал и обрабатывал результаты физико-химических и квантово-химических методов исследования. Также личный вклад автора заключается в обсуждении полученных результатов, формулировке научных выводов, в написании и оформлении статей, апробации результатов работы.

Работа выполнена в лаборатории дифракционных методов исследований Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук» в рамках государственного задания ФИЦ КазНЦ РАН. Работа проведена при финансовой поддержке грантов РФФИ № 17-13-01209 и 21-73-10191.

Автор искренне благодарен научному руководителю диссертационной работы к.х.н. Лодочниковой О.А. за руководство, неоценимую помощь и поддержку, оказанную на всех этапах работы. Автор признателен коллективу лаборатории дифракционных методов исследований за поддержку и ценные советы. Автор выражает благодарность к.х.н. Курбангалиевой А.Р. за предоставленные образцы (Химический институт им. А.М. Бутлерова Казанского федерального университета); сотрудникам ИОФХ им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН н.с. Захарычеву Д.В. за проведение экспериментов по дифференциальной сканирующей калориметрии; к.х.н. Сайфиной А.Ф. за проведение экспериментов по порошковой рентгеновской дифрактометрии; к.х.н. Файзуллину Р.Р. за всестороннюю помощь и ценные советы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** обоснована актуальность, сформулированы цель и задачи диссертационной работы, представлены научная новизна проведенных исследований, их теоретическая и практическая значимость.

В **первой главе** представлен литературный обзор, посвященный кристаллизации хиральных соединений, явлению спонтанного разделения энантиомеров, типам межмолекулярных взаимодействий, полиморфизму кристаллов органических соединений, методам их получения и исследования. Дано разъяснение понятиям «энантиофобность» (склонность к спонтанному разделению энантиомеров) и «энантиофильность» (тенденция к совместной кристаллизации энантиомеров).

Вторая глава посвящена обсуждению полученных стереохимических и физико-химических результатов. Выполнен тщательный скрининг на предмет наличия всех возможных кристаллических фаз, проведена полная характеристика полученных кристаллических форм

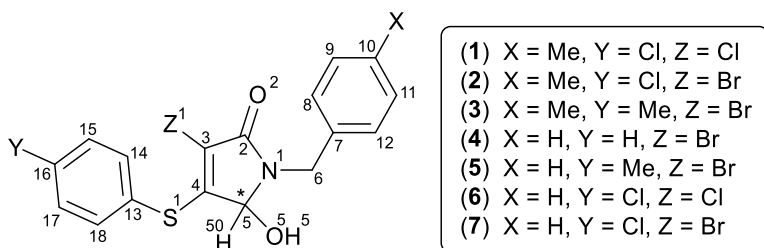
широким спектром современных методов и приведен эффективный алгоритм исследования гомо- и гетерохирального распознавания в сравнении.

Третья глава представляет собой экспериментальную часть, в которой приведены названия исследованных соединений, а также описание использованных методов исследования.

Исследованные производные 5-гидрокси-3-пирролин-2-она обладают одним хиральным центром, исходные вещества вводились в реакцию в виде рацемата, поэтому в каждом синтезе ожидалось образование рацемической смеси продуктов. Все соединения были исследованы на предмет многообразия кристаллических фаз, условия существования каждой из них, возможности их взаимного перехода.

Тиоэфиры *N*-замещенных 5-гидрокси-3-пирролин-2-онов

Вначале была исследована серия серосодержащих 5-гидрокси-3-пирролин-2-онов. Рассмотрение кристаллических структур начато с тех образцов, для которых не зафиксировано явление спонтанного разделения энантиомеров – «энантиофильных» образцов.



Методом монокристаллического РСА обнаружены кристаллы двух полиморфных модификаций **1a** и **1b**, выбранных из смеси, полученной охлаждением насыщенного раствора рацемического образца соединения *rac-1* (*rac*-5-гидрокси-1-(4-метилбензил)-3-хлор-4-[(4-хлорфенил)сульфанил]-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-он) в бензоле.

Несмотря на различие в симметрии кристаллов **1a** и **1b** (моноклинная centrosymmetric $P2_1/c$ и триклинная $P\bar{1}$ пространственные группы соответственно), в молекулярной упаковке обеих форм выявлен аналогичный супрамолекулярный ассоциат – centrosymmetric гетерохиральный димер (рисунок 1), образованный посредством классической водородной $O5-H5 \cdots O2'$ связи между гидроксильной и карбонильной функциональными группами.

Ввиду близости конформаций и аналогичности кристаллоформирующего супрамолекулярного синтона, можно заключить, что кристаллы **1a** и **1b** представляют собой пару упаковочных полиморфных модификаций.

В обоих кристаллах водородносвязанные димеры образуют цепи вдоль одной из кристаллографических осей посредством межмолекулярных $Cl \cdots O$ взаимодействий. Благодаря слабым и дисперсионным взаимодействиям вышеописанные цепи образуют аналогичные между собой 2D слои.

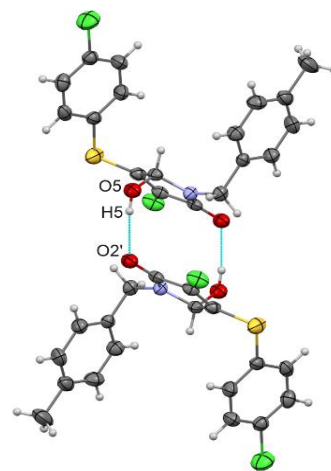


Рисунок 1. Димер молекул **1** в кристалле на примере моноклинной модификации **1a** (геометрия димера в кристалле **1b** аналогична).

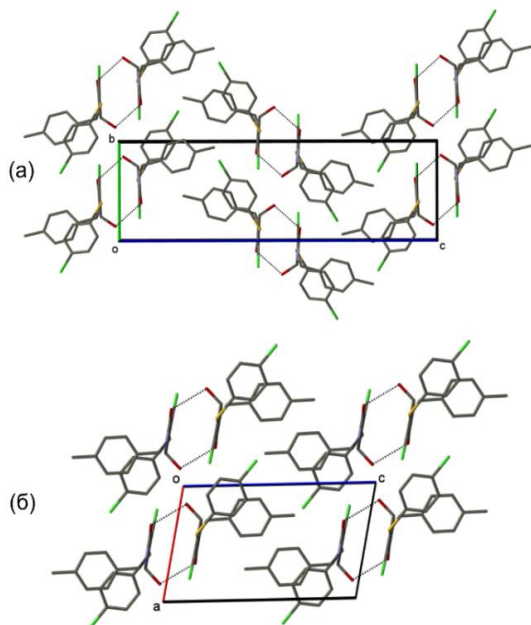


Рисунок 2. Фрагмент упаковки молекул **1** в кристаллах **1a** (вид вдоль $0a$) (а) и **1b** (вид вдоль $0b$) (б): различный способ стыковки аналогичных двумерных слоев при образовании трехмерных структур. Атомы водорода не показаны для ясности.

Существенная разница в упаковке полиморфов обнаруживается только при переходе на 3D уровень и заключается в способе укладки двумерных слоев. В кристалле моноклинной модификации **1a** соседние слои стыкуются «паркетным» способом, тогда как в триклинных кристаллах **1b** аналогичные слои параллельны друг другу (рисунок 2).

Методом порошковой рентгеновской дифрактометрии установлено, что кристаллизация соединения *rac-1* из раствора приводит к образованию смеси двух фаз **1a** и **1b** в различных соотношениях. Подобное поведение является характерным для упаковочных полиморфов. Результаты суспензионных экспериментов (в циклогексане при комнатной температуре, в декане при комнатной температуре и при 135 °С) указывают на термодинамическую предпочтительность моноклинной фазы **1a** в указанном диапазоне температур, т.е. **1a** и **1b** являются монотропными полиморфами.

Присутствие в образцах непосредственно после кристаллизации значительных количеств триклинной модификации **1b** указывает на то, что в рассматриваемой системе кристаллизация протекает в соответствии с правилом ступеней Оствальда, т.е. через образование менее устойчивой метастабильной формы, в роли которой и выступает **1b**. Получить ее в чистом виде удалось однократно при быстром охлаждении насыщенного раствора в бензоле. Следует отметить, что даже после перемешивания суспензии такого образца в бензоле в течение двух часов при комнатной температуре на его дифрактограмме не наблюдается появления рефлексов, указывающих на образование заметных количеств фазы **1a**. Это свидетельствует о достаточно высокой устойчивости метастабильной фазы **1b** при условии отсутствия в ней примеси кристаллов **1a**, и низкой вероятности самопроизвольного образования зародышей фазы **1a**. Данный факт в контексте высокой степени подобия кристаллических структур **1a** и **1b** представляется неожиданным.

Индивидуальные образцы **1a** и **1b** демонстрируют единственный узкий пик плавления на ДСК термограммах (рисунок 3). Это подтверждает, что каждый из них представлен чистой индивидуальной фазой. Рассматриваемые фазы имеют близкие, но надежно определяемые в ДСК экспериментах температуры плавления (139.3 ± 0.2 °С для **1a**, 137.7 ± 0.2 °С для **1b**).

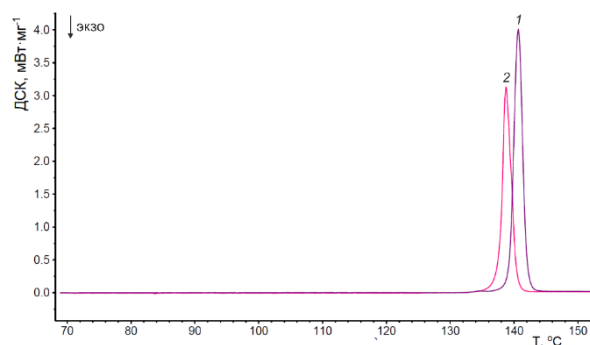


Рисунок 3. ДСК термограммы плавления моноклинной **1a** (кривая 1) и триклинной **1b** (кривая 2) форм.

На основании высокой степени подобия структурной организации рассматриваемых полиморфов, а также близости их температур плавления можно было бы ожидать, что энергетический барьер превращения одного в другой достаточно мал для реализации твердофазного перехода между ними. В действительности же кинетическая устойчивость метастабильной кристаллической формы **1b** такова, что признаков твердофазной трансформации ее в стабильную **1a** не наблюдается на ДСК термограммах вплоть до температуры ее плавления. Переход **1b** в **1a** удается надежно и с заметной скоростью реализовать только через раствор и при условии присутствия в системе затравки стабильной фазы.

Направленный скрининг всех возможных кристаллических форм для соединений *rac*-**2** (*rac*-3-бром-5-гидрокси-1-(4-метилбензил)-4-[(4-хлорфенил)сульфанил]-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-он), *rac*-**3** (*rac*-3-бром-5-гидрокси-1-(4-метилбензил)-4-[(4-метилфенил)сульфанил]-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-он) и *rac*-**4** (*rac*-1-бензил-3-бром-5-гидрокси-4-фенилсульфанил-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-он) привёл к обнаружению исключительно рацемических модификаций ($P\bar{1}$) с димерной организацией молекул. Молекула соединения *rac*-**4** отличается от предыдущих отсутствием заместителей в *para*-положении обоих ароматических колец и присутствием в элементарной ячейке двух кристаллографически независимых молекул А и В.

Димеры молекул в кристаллах **2-4** находятся в схожей конформации, в то время как существенные отличия обнаружены на 1D уровне. В кристаллах **2** и **4** образуется «супрамолекулярная цепочка димеров» за счёт галогенных взаимодействий аналогично полиморфам соединения *rac*-**1**.

Особенностью кристаллической структуры **4** является чёткое прослеживание принципа «плотной упаковки» (рисунок 4), который проявляется в расположении молекул А и В, а впоследствии и димеров друг относительно друга – каждый ароматический цикл одной молекулы размещен в плоскости между двумя другими бензольными кольцами второй молекулы пирролинона.

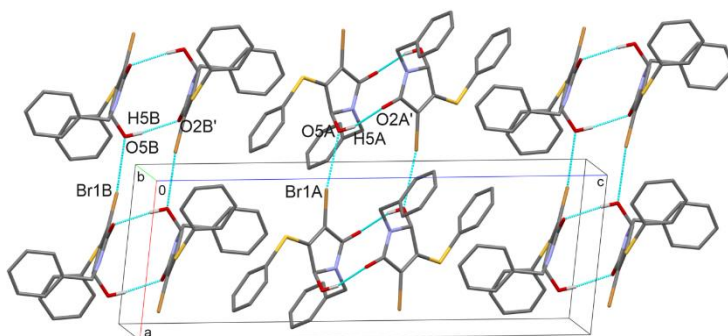


Рисунок 4. Водородносвязанные димеры типа А-А' и В-В', образованные независимыми молекулами А и В; их взаимное расположение друг относительно друга в кристалле **4**. Атомы водорода не показаны для ясности.

Соединение димеров в единую структуру в кристалле **3** обеспечивают неклассические водородные взаимодействия С-Н \cdots О типа, возникающие между атомом водорода 4-метилбензиламинного фрагмента Н9 и атомом кислорода О2 карбонильной группы соседней молекулы пирролинона (т.е. атом кислорода бифуркатно вступает в двойное взаимодействие, образуя классическую водородную связь и контакт неклассического взаимодействия). За счет такого взаимодействия молекулы в кристалле упаковываются в протяженную водородносвязанную цепь (рисунок 5). По всей видимости, образование Вг \cdots О взаимодействий для кристалла **3** невозможно вследствие стерического затруднения в размещении объемных заместителей (метильных групп).

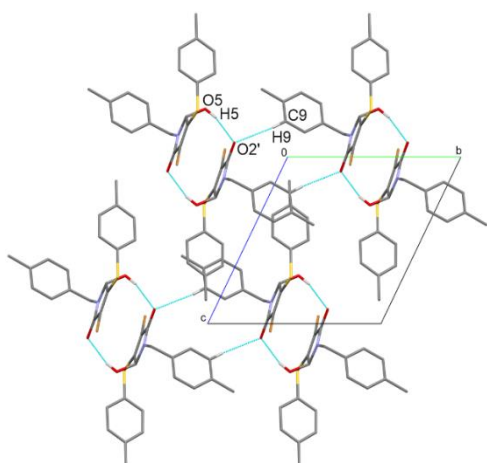


Рисунок 5. Гетерохиральные димеры, связанные посредством $C9-H9 \cdots O2'$ взаимодействий в цепи, ориентированные вдоль оси $0b$ в кристалле **3**.

Все попытки выделения других кристаллических форм для соединений *rac-2* и *rac-3* (перекристаллизация из бензола, смеси бензола и ацетонитрила) не были успешными. Методами порошковой дифрактометрии и ДСК также было доказано отсутствие других модификаций.

Итак, направленный скрининг всех возможных кристаллических форм для соединений **1-4** привёл к обнаружению исключительно рацемических модификаций с димерной организацией молекул, иными словами, к констатации так называемого «энантиофильного» характера молекул. Отметим, что общим структурным моментом для этих молекул, за исключением молекулы **4**, является наличие метильного заместителя в *para*-положении бензильного фрагмента при атоме азота. Таким

образом, рассмотрение кристаллических структур **1-3** позволяет сформулировать эмпирическое наблюдение – наличие метильного заместителя в бензольном кольце сообщает «энантиофильность» фазовому поведению молекул тиоэфиров *N*-замещённых 5-гидрокси-3-пирролин-2-онов, когда энантиомеры не подвергаются спонтанному разделению в процессе кристаллизации в противоположность изученным соединениям представленным далее, для которых была характерна обратная закономерность («энантиофобность»).

Далее рассмотрены результаты кристаллизации соединений **5-7** с незамещённым *para*-положением бензильного фрагмента при атоме азота. Для соединения *rac-5* (*rac*-1-бензил-3-бром-5-гидрокси-4-[(4-метилфенил)сульфанил]-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-он) нами получена и охарактеризована пара диастереоморфных кристаллов: рацемическое соединение **5a** и рацемический конгломерат **5b** (моноклинная центросимметричная $P2_1/c$ и гексагональная хиральная $P6_5$ пространственные группы соответственно).

В кристалле моноклинного рацемического соединения **5a** посредством классической межмолекулярной водородной связи $O5-H5 \cdots O2'$ формируется гетерохиральный центросимметричный димер, аналогичный рассмотренным ранее. По данным РСА в монокристалле гексагонального конгломерата **5b** основным кристаллоформирующим мотивом является гомохиральная водородносвязанная спираль, сформированная вокруг винтовой оси шестого порядка, образованная посредством классической водородной связи $O5-H5 \cdots O2'$. Геометрические параметры свидетельствуют о формировании более прочных водородных связей у **5b** (таблица 1).

Таблица 1. Параметры классических и неклассических водородных связей в кристаллах **5a** и **5b** по данным монокристалльного РСА.

| Кристалл | Взаимодействие | Расстояние O–H, Å | Расстояние H \cdots O', Å | Расстояние O(C) \cdots O', Å | \angle O–H \cdots O', ° | Операция симметрии |
|-----------|----------------------|-------------------|-----------------------------|--------------------------------|-----------------------------|--------------------|
| 5a | $O5-H5 \cdots O2'$ | 0.83(3) | 1.92(3) | 2.749(4) | 177(5) | $1-x, 1-y, 1-z$ |
| 5b | $O5-H5 \cdots O2'$ | 0.84(4) | 1.92(6) | 2.711(9) | 155(10) | $y, 1-x+y, z+1/6$ |
| | $C8A-H8A \cdots O2'$ | 0.95 | 2.39 | 3.28(3) | 154.73 | $y, 1-x+y, z+1/6$ |
| | $C8B-H8B \cdots O2'$ | 0.95 | 2.76 | 3.41(3) | 126.31 | $y, 1-x+y, z+1/6$ |

Кроме классической водородной связи молекулы в составе спирали дополнительно связаны посредством неклассической водородной связи C8–H8···O2' (рисунок 6). Данное взаимодействие выполняет роль «вторичной сшивки» внутри гомохиральной спирали.

На ДСК термограмме гексагональная форма **5b** демонстрирует единственный узкий пик плавления (рисунок 7). Термограмма моноклинной формы содержит небольшой эндотермический пик около 142 ± 0.2 °C, соответствующий плавлению пластинчатой формы, далее наблюдается незначительный экзотермический процесс в районе 148-150 °C, соответствующий процессу кристаллизации гексагональной формы **5b** из переохлаждённого расплава. Образовавшаяся гексагональная фаза при дальнейшем нагревании плавится при 160 ± 0.2 °C, демонстрируя узкий эндотермический пик плавления.

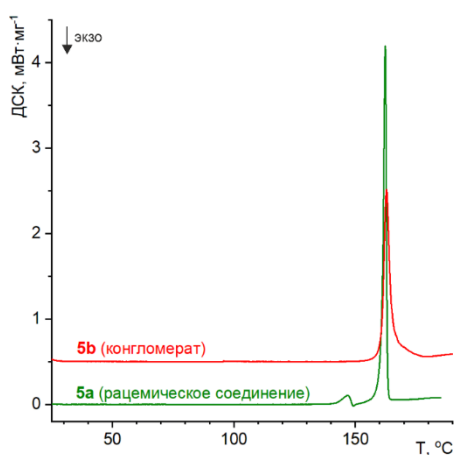


Рисунок 7. Термограммы кристаллических моноклинной **5a** и гексагональной **5b** форм.

Длительным интенсивным суспендированием исходного образца **5** в бензоле при комнатной температуре была получена чистая гексагональная фаза **5b**, что указывает на её термодинамическую предпочтительность.

Интерес вызвала заметная разница в параметрах водородных связей. Водородная связь в рацемическом соединении **5a** существенно проигрывает по прочности таковой в конгломерате **5b**, на что однозначно указывают как структурные данные, так и результаты ИК спектроскопии.

В настоящее время пристальное внимание уделяется не только базовым параметрам водородной связи, но и более тонким параметрам, связанным с взаимной ориентацией донорной и акцепторной групп. Атом водорода выступает в роли акцептора электронной плотности, поэтому предпочтительным направлением для него является неподеленная пара донора электронной плотности.

В случае водородных связей в гомохиральном кристалле **5b** атом водорода гидроксильной группы находится вблизи плоскости НЭП атома кислорода ($\beta = 10.5^\circ$) и почти указывает на одну из них ($\alpha = 45.0^\circ$). Тогда как для гетерохирального кристалла **5a** атом водорода ориентирован почти по биссектрисе угла между двумя НЭП ($\beta = 52.0^\circ$, $\alpha = 38.5^\circ$) (рисунок 8). Приведённые параметры (таблица 2) подтверждают ранее сделанный вывод о том, что гексагональная форма **5b** обладает большей прочностью водородной связи, чем моноклинная форма **5a**.

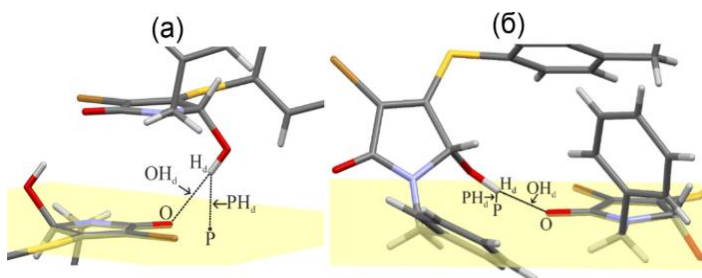


Рисунок 8. Ориентация донора и акцептора водородной связи O5–H5···O2' в гетерохиральных **5a** (а) и гомохиральных **5b** (б) кристаллах.

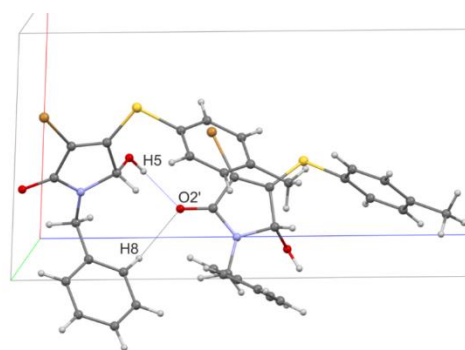


Рисунок 6. Вторичная сшивка водородосвязанной спирали в кристалле **5b** посредством C8–H8···O2' взаимодействия.

Таблица 2. Дополнительные геометрические параметры водородных связей O5–H5···O2' в гетерохиральных **5a** и гомохиральных **5b** кристаллах.

| Параметр | 5a | 5b | Идеальная геометрия |
|---------------------|-----------|-----------|---------------------|
| ОН _d , Å | 1.923 | 1.918 | – |
| РН _d , Å | 1.515 | 0.348 | 0 |
| α, ° | 38.5 | 45.0 | ±60 |
| β, ° | 52.0 | 10.5 | 0 |

Таким образом, термодинамическую предпочтительность гомохиральной кристаллизации молекул **5** можно соотнести с оптимальной взаимной ориентацией донорной и акцепторной групп в составе спирали вокруг винтовой оси шестого порядка (как это наблюдается в случае **5b**). Очевидно, такая взаимная ориентация ключевых групп не может быть реализована в гетерохиральном димере, являющемся строительным блоком метастабильного гетерохирального кристалла **5a**.

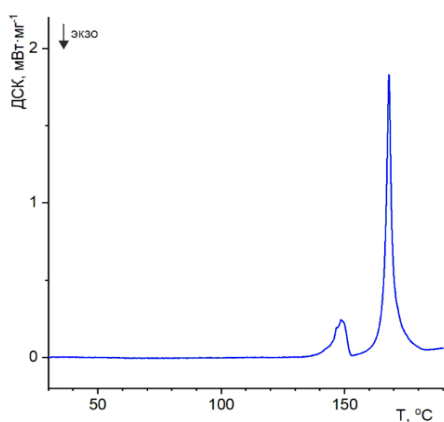


Рисунок 9. ДСК термограмма плавления **6a**, демонстрирующая фазовый полиморфный переход моноклинной фазы **6a** в высокотемпературную **6b** с последующим плавлением последней.

Для соединения *rac*-**6** (*rac*-1-бензил-5-гидрокси-3-хлор-4-[(4-хлорфенил)сульфанил]-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-он) обнаружено сложное «дважды энантиофобное» поведение при кристаллизации. Кристаллизация рацемического образца *rac*-**6** из различных растворителей (бензол, ацетонитрил и др.) приводила исключительно к образованию моноклинного конгломерата **6a** (*P2*₁), что подтверждено методом монокристалльного РСА. Несмотря на это, нам удалось получить косвенные доказательства существования двух форм соединения *rac*-**6** с помощью ДСК: судя по форме кривой, при нагреве моноклинная фаза **6a** претерпевает фазовый переход в высокотемпературную **6b** и затем плавится (рисунок 9).

Чистая твердая фаза **6b** может быть получена в ходе высокотемпературных суспензионных экспериментов при 120-145 °С в декане, а это означает, что **6b** термодинамически предпочтительнее при более высоких температурах. В то же время нами установлено, что моноклинный конгломерат **6a** выпадает в осадок при длительном (более суток) интенсивном перемешивании в виде суспензий в бензоле или декане в интервале температур 20-100 °С; следовательно, **6a** стабилен вблизи комнатных температур и немного выше.

Сложность выращивания монокристаллов высокотемпературной фазы **6b** классическим методом кристаллизации из различных растворов побудила нас искать нетривиальные способы получения желаемого монокристалла. Визуально контролируемый нагрев твердого образца и дальнейшая кристаллизация расплава позволили получить высококачественные монокристаллы **6b**, пригодные для проведения монокристалльного РСА эксперимента. Так, согласно данным РСА, высокотемпературная фаза является гексагональным конгломератом (*P6*₁).

Молекула пирролинона в моноклинной **6a** и гексагональной **6b** фазах отчетливо различаются по своей конформации (рисунок 10), а именно, в первом случае наблюдается

трансоидная конформация с ароматическими кольцами, расположенными по разные стороны от гетероциклического фрагмента, а во втором – цисоидная конформация, которая реализуется с ароматическими фрагментами, находящимися по одну сторону от пятичленного кольца.

Анализ межмолекулярных взаимодействий в кристаллах **6a** и **6b** показал наличие однотипного супрамолекулярного кристаллоформирующего мотива – гомохиральной цепочки, образованной межмолекулярными водородными связями $O5-H5 \cdots O2'$ между гидроксильными и карбонильными группами (рисунок 11). Данная цепочка приобретает различную симметрию, определяемую сингонией кристаллов: в моноклинном конгломерате **6a** ($P2_1$) она реализуется в виде зигзагообразной цепочки (или спирали) вдоль винтовой оси второго порядка, а в гексагональном конгломерате **6b** ($P6_1$), цепочка принимает форму спирали вокруг винтовой оси шестого порядка.

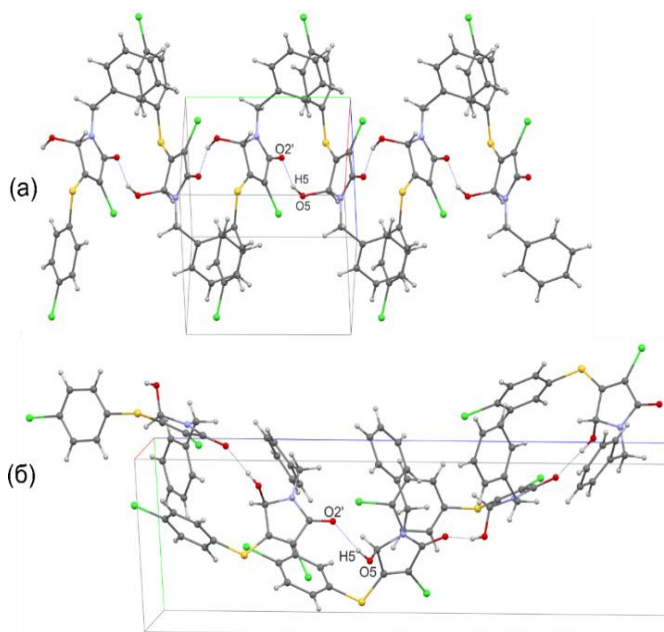


Рисунок 11. Супрамолекулярный ассоциат: водородносвязанная зигзагообразная цепочка моноклинного конгломерата **6a** (а); водородносвязанная спираль гексагонального конгломерата **6b** (б).

Вторичное сшивание основного водородносвязанного ассоциата **6b** реализуется между атомом кислорода карбонильной группы и атомом водорода H12A фенильного кольца. Очевидно, что такая дополнительная сшивка гомохиральных цепочек в кристаллах обеих форм **6a** и **6b**, реализуемая за счет слабых $C-H \cdots O$ взаимодействий, является одной из причин ее стабильности и воспроизводимости.

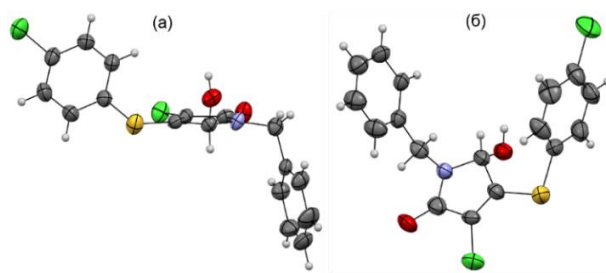


Рисунок 10. Геометрия молекулы **6** в кристаллах моноклинного **6a** (а) и **6b** (б).

Рассмотрение коротких контактов с участием атома галогена, находящегося в *пара*-положении ароматического цикла при атоме серы, показывает его важную роль в формировании кристаллической структуры моноклинного конгломерата **6a** – электроакцепторный эффект атома галогена приводит к обеднению π -плотности ароматического цикла, что способствует формированию взаимодействия $Hal \cdots \pi$, что в свою очередь, стабилизирует трансоидную конформацию в кристалле; способствует «активации» атомов водорода в ароматическом цикле в плане образования ими неклассической водородной связи $C-H \cdots O$, играющей роль «вторичной сшивки» гомохиральной цепочки; принимает непосредственное участие во взаимодействии $Hal \cdots O$, которое связывает соседние водородносвязанные цепочки.

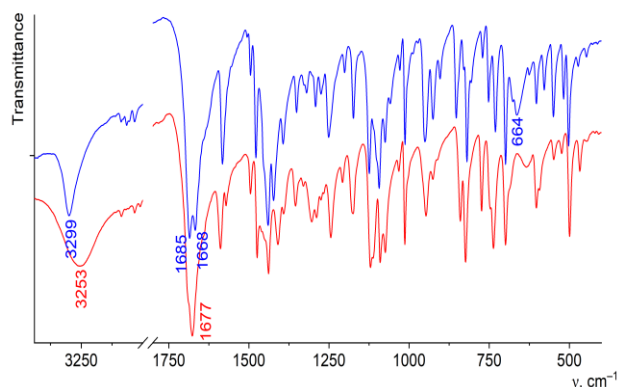


Рисунок 12. Твердотельные ИК спектры поликристаллических образцов **6a** (синяя кривая) и **6b** (красная кривая) в матрице бромида калия.

Расщепление полосы в моноклинной форме **6a** обусловлено пространственным сближением карбонильных групп $C=O \cdots C=O$ внутри водородносвязанной цепочки на расстояние, допускающее взаимодействия между ними, что в свою очередь, приводит к их совместному колебанию. Для подтверждения этого предположения был рассчитан ИК спектр моноклинной фазы **6a** в рамках программы *CRYSTAL14*. Действительно, в рассчитанном спектре присутствуют две полосы колебаний карбонильной группы: первая частота соответствует антисимметричным колебаниям, а вторая – симметричным колебаниям карбонильных групп. Еще одной отличительной особенностью экспериментального ИК спектра моноклинной формы **6a** явилось наличие интенсивной полосы при 664 cm^{-1} , отсутствующей у гексагональной формы **6b**. Данная полоса воспроизвелась расчетами, что позволило отнести ее к деформационному внеплоскостному колебанию $O-H \cdots O$ фрагмента.

Таким образом, для соединения *rac-6* обнаружена пара смешанных конформационно-упаковочных полиморфов «рацемический конгломерат 1 – рацемический конгломерат 2».

Дальнейшее исследование данной серии привело нас к обнаружению триморфного соединения. Перекристаллизация рацемического образца соединения *rac-7* (*rac-1*-бензил-3-бром-5-гидрокси-4-[(4-хлорфенил)сульфанил]-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-он) из насыщенного раствора в ацетонитриле привела к осаждению смеси кристаллов двух типов огранки, а именно пластин моноклинного конгломерата **7a** ($P2_1$), и шестигранных призм гексагонального конгломерата **7b** ($P6_5$).

Суспендирование образца *rac-7* в гексане при комнатной температуре неожиданно привело к обнаружению новой третьей фазы **7c**. Сравнение экспериментальной порошковой дифрактограммы с дифрактограммами, рассчитанными по данным монокристалльного РСА для двух полиморфных форм соединения *rac-7* убедительно и однозначно свидетельствовало о том, что полученная кристаллическая фаза является новой кристаллической модификацией соединения **7**. Многократным термоциклированием суспензии фазы **7c** в пределах 21-25 °C в смеси гексана и изопропанола удалось получить монокристаллы данной фазы, РСА которого позволил охарактеризовать эту фазу как моноклинное рацемическое соединение ($P2_1/n$).

Особый интерес представляло характерное существенное различие между экспериментальными твердотельными ИК спектрами моноклинной и гексагональной фаз **6a** и **6b** (рисунок 12). Полоса поглощения валентных колебаний связанной ОН группы для гексагональной формы **6b** смещена в низкочастотную область, что соответствует более прочной водородной связи в кристаллах этой фазы. В то же время в случае моноклинных кристаллов **6a** полоса поглощения карбонильной группы проявляется в виде интенсивной удвоенной полосы.

Для изучения возможных температурно-индуцированных переходов все три полученные формы соединения *rac-7* были исследованы нами методом ДСК (рисунок 13). На всех термограммах присутствует хорошо выраженный эндотермический пик при температуре 159.9 ± 0.2 °С, который во всех случаях связан с плавлением рацемического конгломерата гексагональной кристаллической модификации **7b**. Первое эндотермическое событие на ДСК термограмме моноклинной формы **7a** при 111 ± 0.2 °С можно интерпретировать как сложный процесс, возможно, инициированный следовыми количествами расплава и сопровождающийся одновременной кристаллизацией гексагональной фазы **7b**. Гексагональная фаза **7b**, в свою очередь, плавится при нагревании образца до соответствующей температуры (159.9 ± 0.2 °С). Первый острый высокий пик при 154.3 ± 0.2 °С на термограмме рацемического соединения **7c** соответствует плавлению данной кристаллической формы, после чего расплав успевает закристаллизоваться в виде гексагональной модификации **7b** до достижения температуры плавления последней.

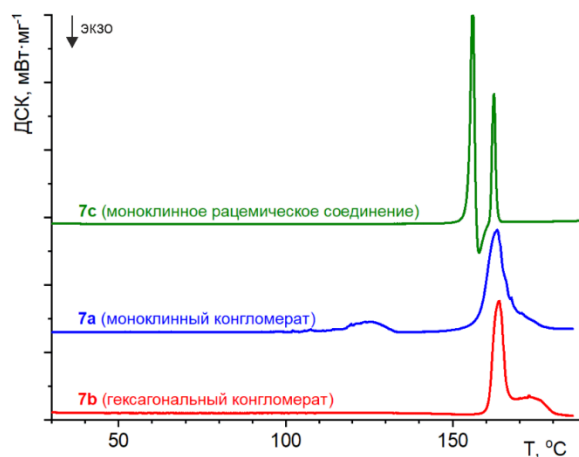


Рисунок 13. ДСК кривые нагрева кристаллических форм соединения **7**.

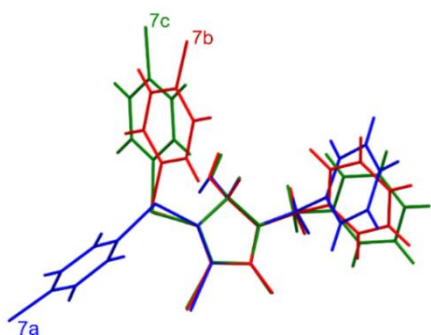


Рисунок 14. Сравнение трёх конформаций молекул кристаллов **7a**, **7b** и **7c**.

Рассмотрение геометрии молекул **7** в кристаллах показывает следующее: у **7a** реализуется трансoidная конформация, а у **7b** и **7c** – цисoidная (рисунок 14). Анализ межмолекулярных взаимодействий в кристаллах **7a** и **7b** показал наличие однотипного супрамолекулярного кристаллоформирующего мотива – гомохиральную цепочку различной симметрии, образованную посредством межмолекулярных водородных связей $O5-H5 \cdots O2'$ между гидроксильной и карбонильной группами.

В кристалле моноклинного рацемата **7c** основным супрамолекулярным ассоциатом является гетерохиральная цепочка вдоль плоскости скользящего отражения (рисунок 15). Кристалл **7c** среди исследованного ряда является первым, демонстрирующим 1D гетерохиральный ассоциат – цепочку, поскольку вышеописанные соединения **1-5** организованы в рацемических кристаллах в виде 0D-ассоциатов – centrosymmetric гетерохиральных димеров.

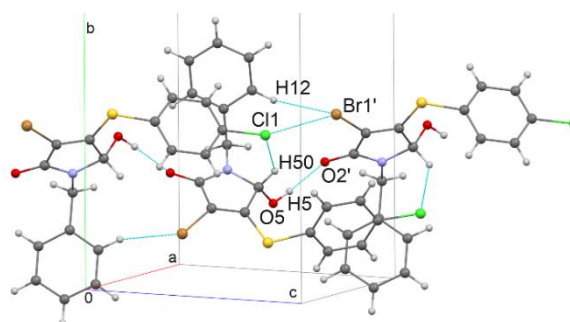


Рисунок 15. Межмолекулярные взаимодействия в кристалле моноклинного рацемата **7c** внутри водородносвязанной цепочки.

Геометрические параметры классических водородных связей (таблица 3) свидетельствуют о сравнимой прочности водородных связей моноклинного рацемата **7c** и гексагонального конгломерата **7b**, со значительным ослаблением их в кристалле моноклинного конгломерата **7a**. Совокупность вторичных межмолекулярных взаимодействий дополнительно сшивает гомохиральные и гетерохиральную цепочки.

Таблица 3. Параметры классических и неклассических водородных связей в кристаллах **7a**, **7b**, и **7c** по данным монокристалльного РСА.

| Кристалл | Взаимодействие | Расстояние O(C)–H, Å | Расстояние H···O(Hal)', Å | Расстояние O(C)···O(Hal)', Å | $\angle O(C)–H···O(Hal)'$, ° | Операция симметрии |
|-----------|------------------|----------------------|---------------------------|------------------------------|-------------------------------|-----------------------|
| 7a | O5–H5···O2' | 0.81(2) | 2.02(2) | 2.817(3) | 170(4) | $-x, 1/2+y, 1-z$ |
| | C14–H14···O2' | 0.95 | 2.56 | 3.496(5) | 170 | $-x, 1/2+y, 1-z$ |
| 7b | O5A–H5A···O2B' | 0.85(3) | 1.89(3) | 2.705(5) | 161(5) | $1-y, x-y+1, z-1/3$ |
| | O5B–H5B···O2A' | 0.83(3) | 1.89(3) | 2.716(5) | 169(6) | $1-y, x-y+1, z-1/3$ |
| | O5C–H5C···O2C' | 0.81(3) | 1.93(3) | 2.737(5) | 173(5) | $x-y, x, z-1/6$ |
| | C12A–H12A···O2B' | 0.95 | 2.67 | 3.589(8) | 162 | $1-y, 1+x-y, z-1/3$ |
| | C12–H12···O2C' | 0.95 | 2.63 | 3.546(16) | 161 | $x-y, x, z-1/6$ |
| 7c | O5–H5···O2' | 0.839(19) | 1.87(4) | 2.700(5) | 172(5) | $x+1/2, 1/2-y, z+1/2$ |
| | C12–H12···Br1' | 0.95 | 3.02 | 3.814 | 142 | $x+1/2, 1/2-y, z+1/2$ |
| | C5–H50···Cl1' | 1.00 | 2.86 | 3.550(5) | 127 | $x-1/2, 1/2-y, z-1/2$ |

Для кристаллов соединения *rac-7*, аналогично кристаллам соединения *rac-5*, мы обнаружили принципиальное различие между гомо- и гетерохиральными кристаллами, заключающееся во взаимном расположении взаимодействующих фрагментов (донорных и акцепторных групп в водородном связывании). Так, если в обоих гомохиральных кристаллах атом водорода направлен примерно в сторону одной из двух НЭП атома кислорода карбонильной группы, то в рацемическом кристалле он ориентирован почти по биссектрисе угла между двумя НЭП.

Суммируя вышеизложенные данные, моноклинный конгломерат **7a** стоит особняком в исследованном ряду кристаллов соединения *rac-7*, будучи метастабильным во всем диапазоне температур, тогда как гексагональный конгломерат **7b** и моноклинный рацемат **7c** меняют термодинамическую предпочтительность в зависимости от температуры. Кроме того, для **7a** характерно значительное ослабление водородной связи, но более высокая плотность по сравнению с двумя другими формами. Интересно, что монокристаллы моноклинных и гексагональных конгломератов **7a** и **7b** в виде смеси оказались легкодоступными простой кристаллизацией из раствора, вероятно, благодаря кинетическим факторам.

Квантово-химическая оптимизация димерных фрагментов, «вырезанных» из соответствующих цепочек, существенно изменила геометрию молекул – в основном, это касается углов разворота ароматических фрагментов относительно центрального гетероцикла, но при этом взаимная ориентация донорной и акцепторной групп водородных связей осталась неизменной. Топологический анализ рассчитанной электронной плотности $\rho(\mathbf{r})$ для димеров позволил оценить прочность классической и неклассической водородной связи. Полученные таким образом значения E_{int} в димерах согласуются с прочностью водородных связей в кристаллах по геометрическим параметрам. Интересно, что несмотря на самую слабую

классическую водородную связь, сумма всех межмолекулярных взаимодействий в случае димера **7a** самая высокая среди остальных.

Одновременная визуализация рассчитанных связевых путей, соответствующих критических точек связи и минимальных критических точек в $\nabla^2\rho(\mathbf{r})$ показывает, что каждая НЭП атома кислорода в гетерохиральном димере **7c** не лежит на связевом пути водородной связи, что не относится к гомохиральным димерам **7a** и **7b** (рисунок 16).

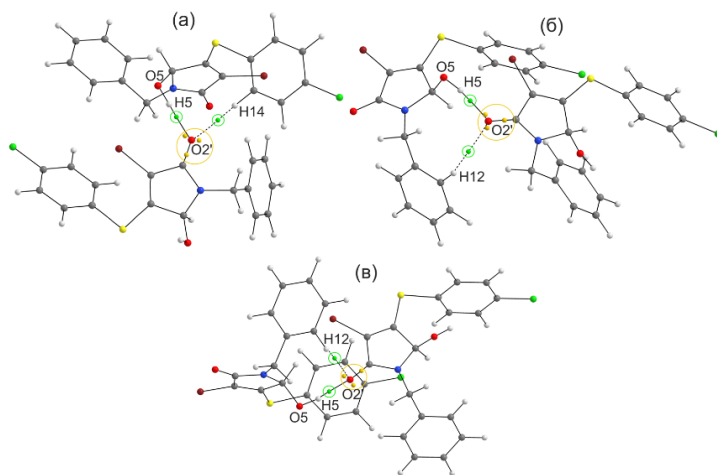
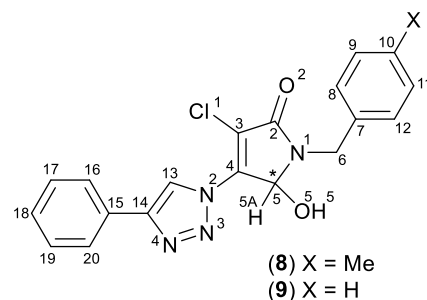


Рисунок 16. Оптимизированные димеры **7a** (а), **7b** (б) и **7c** (в). Критические точки связи (3, -1) выделены зеленым цветом, критические точки в лапласиане электронной плотности $\nabla^2\rho(\mathbf{r})$ (3, +3) выделены желтым.

Исследование кристаллизации производных серосодержащих 5-гидрокси-3-пирролин-2-онов показало, что соединения данного ряда в целом способны к образованию различных кристаллических фаз как с точки зрения стереохимии, так и кристаллохимии. Очевидно, что изменение ковалентно связанных заместителей в молекулах может привести к их различной упаковке. Так, нами обнаружено, что наличие метильного заместителя в *para*-положении бензильного фрагмента при атоме азота серосодержащих 5-гидрокси-3-пирролин-2-онов приводит к формированию гетерохиральных ассоциатов, и соответственно препятствует спонтанному разделению энантиомеров в процессе кристаллизации. В свою очередь, обязательным условием существования гексагонального конгломерата является отсутствие замещения в *para*-положении вышеуказанного ароматического цикла, поскольку атом водорода в этом положении участвует в сшивании между собой соседних гомохиральных цепочек. Также выявлена важная роль атома галогена в ароматическом кольце при атоме серы в формировании кристаллической структуры моноклинных конгломератов: стабилизация *транс*-конформации; активация атомов водорода ароматического цикла при сере в плане образования ими неклассической водородной связи C-H...O, играющей роль «вторичной сшивки» гомохиральной цепочки; сшивание соседних водородносвязанных цепочек между собой. Соответственно, становится очевидно, что любые замены заместителей, даже не приводящие к значительным конформационным отклонениям, могут радикально изменить кристаллическую упаковку молекул и привести к переходу от гетеро- к гомохиральной упаковке.

N-Замещенные 5-гидрокси-3-пирролин-2-оны с фенилтриазольным заместителем

Дальнейшее рассмотрение производных 5-гидрокси-3-пирролин-2-она позволило установить воспроизводимость гомохирального водородного связывания в кристаллах как конгломерата, так и рацемического соединения для 5-гидрокси-3-пирролин-2-онов с фенилтриазольным заместителем.



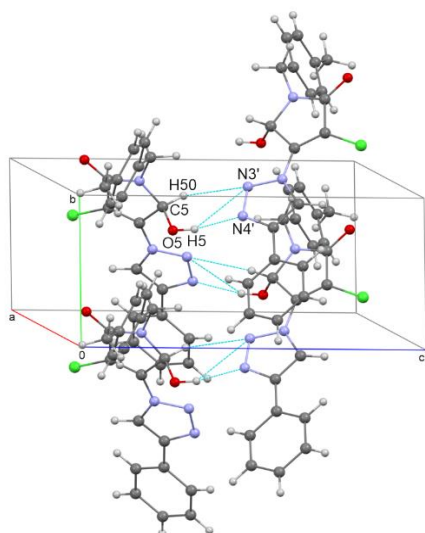


Рисунок 4. Водородносвязанная гомохиральная цепочка в кристалле **8a**, образованная посредством O–H···N и C–H···N взаимодействий.

Для соединения *rac*-**8** (*rac*-5-гидрокси-1-(4-метилбензил)-4-[4-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил]-3-хлор-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-он) были выделены из смеси два монокристалла – рацемический конгломерат **8a** и рацемическое соединение **8b** (моноклинные $P2_1$ и $C2/c$ пространственные группы соответственно). В кристалле **8a** посредством межмолекулярной водородной связи O5–H5···N4' формируется гомохиральная водородносвязанная цепочка вдоль оси $0b$, образованная винтовой осью второго порядка (рисунок 17). Данная водородносвязанная цепочка характеризуется целым рядом дополнительных вторичных взаимодействий, среди которых можно выделить как 1,2-вторичное сшивание (реализующееся между соседними молекулами), так и 1,3-сшивание (реализующееся через одну молекулу, то есть между молекулами, симметрически

связанными операцией простой трансляции). По типу взаимодействия контакты также различны.

Так, внутри гомохиральной водородносвязанной цепочки в кристалле **8a** наблюдаются 1,2-вторичные O5–H5···N3' и C5–H5A···N3' взаимодействия. Одновременное осуществление данных взаимодействий и классической водородной связи возможно благодаря взаимному практически перпендикулярному расположению соседних молекул в составе цепочки.

Наряду с этим, гомохиральная цепочка в кристалле **8a** характеризуется также 1,3-вторичным сшиванием, реализующимся за счёт взаимодействий π -систем ароматических триазольного и фенильного цикла, а также сопряжённого фрагмента пирролинонового гетероцикла (рисунок 18, таблица 4).

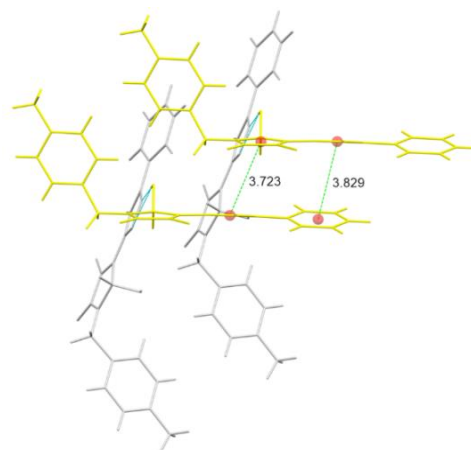


Рисунок 18. 1,3-Вторичное сшивание гомохиральной цепочки посредством π ··· π взаимодействий в кристалле рацемического конгломерата **8a**.

Таблица 4. Геометрические параметры π ··· π взаимодействий в кристаллах по данным монокристалльного PCA.

| Кристалл | Межцентроидное расстояние Cg1···Cg2, Å | Двугранный угол между плоскостями циклов, ° | Расстояние Cg1···плоскость Cg2, Å | Расстояние Cg2···плоскость Cg1, Å | Операция симметрии | |
|-----------|--|---|-----------------------------------|-----------------------------------|--------------------|--------------------|
| 8a | Triaz – Ph1 | 3.829(2) | 16.4(2) | 3.1893(14) | 3.6155(16) | $x, 1+y, z$ |
| | Triaz – Pyr | 3.723(2) | 8.2(2) | 3.4670(15) | 3.4377(16) | $x, y-1, z$ |
| 8b | Pyr – Ph1 | 3.6367(8) | 4.44(7) | 3.5671(5) | 3.5070(5) | $-x, y, 1/2-z$ |
| | Ph2 – Ph2 | 3.8688(8) | 0.03(6) | 3.6708(5) | 3.6708(5) | $1/2-x, 1/2-y, -z$ |
| 9 | Triaz – Ph1 | 3.688(4) | 12.8(4) | 3.188(3) | 3.471(3) | $x, y-1, z$ |
| | Triaz – Pyr | 3.749(4) | 9.9(4) | 3.485(3) | 3.374(3) | $x, 1+y, z$ |

* сокращения: Triaz – триазольный цикл (N2÷C13), Pyr – пирролиноновый цикл (N1÷C5), Ph1 – фенильный цикл, связанный с триазольным кольцом (C15÷C20), Ph2 – арильный цикл, связанный с пирролиноновым кольцом (C7÷C12)

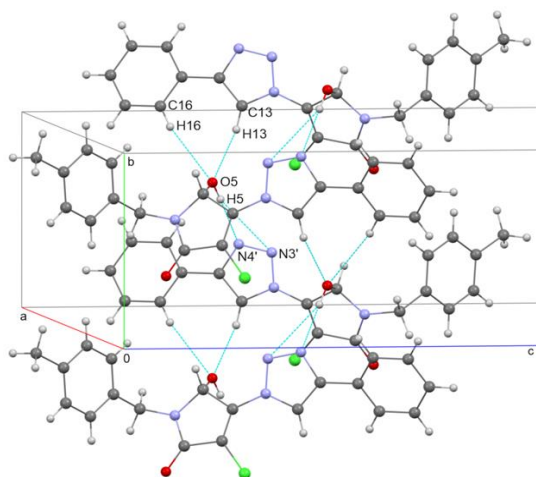


Рисунок 19. Гомохиральные водородносвязанные цепочки в кристаллах рацемического соединения **8b**.

Несмотря на существенно отличную конформацию молекулы в кристалле **8b**, а также рацемический состав кристалла, в нем также реализуются аналогичные кристаллам **8a** гомохиральные цепочки за счёт водородной связи гидроксильного атома водорода и атома азота триазольной системы (рисунок 19). При этом взаимная ориентация молекул в составе цепочки иная, результатом чего является принципиально другое вторичное 1,2-сшивание – два С–Н \cdots О взаимодействия с участием гидроксильного атома кислорода и атомов водорода фенильного и триазольного циклов.

В кристалле рацемического соединения **8b**, в отличие от хирального кристалла **8a**, $\pi\cdots\pi$ взаимодействия реализуются не внутри водородносвязанной цепочки, а сшивают соседние цепочки как одинаковой, так и противоположной хиральности.

Соединение *rac*-**9** (*rac*-1-бензил-5-гидрокси-4-[4-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил]-3-хлор-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-он) отличается от предыдущего отсутствием метильной группы в *para*-положении арильного цикла при атоме азота. Кристалл **9** является изоструктурным кристаллу **8a** – его структура также расшифрована в моноклинной хиральной пространственной группе $P2_1$ с очень близкими параметрами ячейки, в кристалле посредством О–Н \cdots Н водородных связей формируется аналогичная кристаллу **8a** гомохиральная цепочка вдоль оси $0b$, которая характеризуется аналогичным 1,2-вторичным сшиванием посредством О–Н \cdots Н и С–Н \cdots О взаимодействий. В составе гомохиральной цепочки обнаружены два $\pi\cdots\pi$ взаимодействия условно между первой и третьей молекулами, осуществляющиеся благодаря взаимному параллельному расположению этих молекул в составе цепочки, тем самым реализуя 1,3-вторичное сшивание.

Таким образом, при переходе к 5-гидрокси-3-пирролин-2-онам с фенилтриазольным заместителем меняется система взаимодействий: вместо классической водородной О–Н \cdots О связи реализуется межмолекулярная О–Н \cdots Н связь с дополнительным внутренним сшиванием в кристаллах, реализуемое за счет слабых вторичных $\pi\cdots\pi$ взаимодействий в кристаллах. В рамках заявленной цели настоящей работы отметим, что в исследованных двух образцах фенилтриазолов наблюдается устойчивое гомохиральное распознавание на уровне 1D.

Список использованной литературы

1. Jacques, J. Enantiomers, Racemates and Resolutions / J. Jacques, A. Collet, S. H. Wilen. – Malabar: Krieger Publishing Company, 1994. – 447 p.
2. Pérez-García, L. Spontaneous Resolution, Whence and Whither: From Enantiomorphic Solids to Chiral Liquid Crystals, Monolayers and Macro- and Supra-molecular Polymers and Assemblies / L. Pérez-García, D. B. Amabilino // Chem. Soc. Rev. – 2007. – V. 36. – №. 6. – P. 941–967.

3. Ahmed, M. Relationship between Stereochemistry and Charge Density in Hydrogen Bonds with Oxygen Acceptors / M. Ahmed, C. Jelsch, B. Guillot, C. Lecomte, S. Domagala // Cryst. Growth Des. – 2013. – V. 13. – №. 1. – P. 315–325.

4. Берштейн, Дж. Полиморфизм молекулярных кристаллов / Дж. Берштейн // Междунар. союз кристаллографии. – М.: Наука, 2007. – 500 с.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенного диссертационного исследования сформулированы следующие **основные результаты и выводы**:

1. Обнаружена аномальная склонность к спонтанному разделению энантиомеров в серии тиоэфиров *N*-замещенных 5-гидрокси-3-пирролин-2-онов. Сформулированы структурные условия образования рацемических конгломератов: отсутствие заместителя в *para*-положении бензильного фрагмента при атоме азота необходимо для формирования обоих типов конгломератов, в то время как наличие атома галогена в *para*-положении ароматического цикла при атоме серы необходимо для построения кристалла моноклинного конгломерата.

2. Выявлено, что коренным отличием гомо- и гетерохирального типов связывания в серии тиоэфиров *N*-замещенных 5-гидрокси-3-пирролин-2-онов является различная взаимная ориентация донорной и акцепторной групп в межмолекулярной водородной связи – направленность донорного атома водорода к НЭП атома кислорода карбонильной группы в случае пары молекул одинаковой конфигурации, и его ориентированность вдоль биссектрисы угла между двумя НЭП в случае пары молекул противоположной конфигурации.

3. Установлена воспроизводимость гомохирального водородного связывания в кристаллах *N*-замещенных 5-гидрокси-3-пирролин-2-онов с фенилтриазольным заместителем как рацемического конгломерата, так и рацемического соединения, несмотря на разную конформацию ключевой молекулы и различный тип вторичных взаимодействий, дополнительно сшивающих однотипную гомохиральную цепочку.

4. Выявлена вероятная причина воспроизводимости и стабильности гомохиральных цепочек в кристаллах всей серии *N*-замещенных 5-гидрокси-3-пирролин-2-онов – дополнительное внутреннее сшивание, реализуемое за счет слабых вторичных взаимодействий: С–Н \cdots О в кристаллах тиоэфиров и $\pi\cdots\pi$ в кристаллах соединений с фенилтриазольным заместителем.

5. Установлено, что высокая степень подобия структурной организации кристаллических решеток, характерная для упаковочных полиморфов, может сочетаться с кинетической устойчивостью метастабильного полиморфа.

Перспективы дальнейшей разработки темы. Полученные в ходе выполнения диссертационной работы результаты, а именно подробное рассмотрение особенностей воспроизведения гомохиральной цепочки и выявленное фундаментальное различие гомо- и гетерохирального типов связывания в кристаллах на примере серии производных 5-гидрокси-3-пирролин-2-она, способствуют пониманию закономерностей структурной организации и

распространения хиральных органических веществ в природе. Установленные особенности кристаллического строения необходимо учитывать при поиске подходов к созданию кристаллических продуктов с заданными свойствами.

Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:

1. **Герасимова, Д. П.** Упаковочный полиморфизм на примере 5-гидрокси-1-(4-метилбензил)-3-хлор-4-[(4-хлорфенил)сульфанил]-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-она: кристаллографическое, термохимическое и спектроскопическое исследование / Д. П. Герасимова, А. Ф. Сайфина, Р. Р. Файзуллин, Д. В. Захарычев, И. И. Вандюкова, А. Р. Курбангалиева, О. А. Лодочникова // Журн. структ. химии. – 2020. – Т. 61. – №. 3. – С. 498–510.
2. **Герасимова, Д. П.** Хирально-зависимое водородное связывание и энергетика диастереоморфных кристаллов 1-бензил-3-бром-5-гидрокси-4-[(4-метилфенил)сульфанил]-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-она / Д. П. Герасимова, А. Ф. Сайфина, Д. В. Захарычев, А. Р. Зарипова, Р. Р. Файзуллин, А. Р. Курбангалиева, О. А. Лодочникова // Журн. структ. химии. – 2021. – Т. 62. – №. 5. – С. 781–794.
3. **Gerasimova, D. P.** The second example of doubly enantiophobic behavior during crystallization: a detailed crystallographic, thermochemical and spectroscopic study / D. P. Gerasimova, A. F. Saifina, D. V. Zakharychev, R. R. Fayzullin, A. R. Kurbangalieva, O. A. Lodochnikova // CrystEngComm. – 2021. – V. 23. – №. 21. – P. 3907–3918.
4. **Герасимова, Д. П.** Воспроизводимость гомохиральной водородносвязанной цепочки в кристаллах конгломерата и рацемического соединения триазольного производного 3-пирролин-2-она / Д. П. Герасимова, Е. Ш. Сайгитбаталова, Д. Р. Исламов, Д. В. Захарычев, А. Ф. Сайфина, А. Р. Курбангалиева, О. А. Лодочникова // Журн. структ. химии. – 2022. – Т. 63. – №. 9. – С. 97832.
5. **Герасимова, Д. П.** Устойчивость и воспроизводимость димерного мотива в кристаллах тиоэфиров 3-бром-5-гидрокси-1-(4-метилбензил)-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-онов / Д. П. Герасимова, Р. Г. Фаизова, Д. В. Захарычев, А. Ф. Сайфина, А. Р. Курбангалиева, О. А. Лодочникова // Журн. структ. химии. – 2022. – Т. 63. – №. 10. – С. 99529.
6. **Gerasimova, D. P.** Homochiral vs. heterochiral crystallization of 3-pyrrolin-2-one thioether results in the score 2 : 1 in favour of homochirality / D. P. Gerasimova, D. V. Zakharychev, A. F. Saifina, R. R. Fayzullin, A. R. Kurbangalieva, O. A. Lodochnikova // Cryst. Growth Des. – 2022. – V. 22. – №. 12. – P. 7273–7284.
7. **Герасимова, Д. П.** Различные виды полиморфизма в ряду *N*-бензил-4-арилсульфанил-3-хлор-5-гидрокси-3-пирролин-2-онов / Д. П. Герасимова, А. Ф. Сайфина, Р. Р. Файзуллин, Д. В. Захарычев, И. И. Вандюкова, А. Р. Курбангалиева, О. А. Лодочникова // Сборник тезисов докладов XXII Всероссийской конференции молодых учёных-химиков (с международным участием). Нижний Новгород, 23–25 апреля, 2019. – С. 386.
8. **Gerasimova, D.** Unexpected polymorphic behavior of four racemic 3-pyrrolin-2-one derivatives / D. Gerasimova, R. R. Fayzullin, A. Saifina, I. Vandyukova, A. Kurbangalieva, O.

Lodochnikova // 32nd European Crystallographic Meeting 2019 (ECM32). Book of Abstracts. Vienna, Austria, August 18–23, 2019. – P. 452.

9. **Герасимова, Д. П.** Unexpected polymorphic behavior of four racemic 3-pyrrolin-2-one derivatives / D. P. Gerasimova, R. R. Fayzullin, A. F. Saifina, I. I. Vandyukova, A. R. Kurbangalieva, O. A. Lodochnikova // Abstracts of the XI International Conference on Chemistry for Young Scientists «Mendeleev 2019». Saint Petersburg, September 9–13, 2019. – P. 252.

10. **Герасимова, Д. П.** Спонтанное разделение энантиомеров в ряду *N*-замещённых 4-арилсульфанил-5-гидрокси-3-хлор-3-пирролин-2-онов / Д. П. Герасимова, Р. Р. Файзуллин, Д. В. Захарычев, А. Ф. Сайфина, А. Р. Курбангалиева, О. А. Лодочникова // Современные проблемы химии, технологии и фармации: сборник материалов международной научно-практической конференции. Чебоксары, 17–18 ноября, 2020. – С. 53–58.

11. **Герасимова, Д. П.** Хирально-зависимая геометрия водородных связей как ключ к пониманию энантиофобного поведения серии серосодержащих пирролинонов / Д. П. Герасимова, Р. Р. Файзуллин, Д. В. Захарычев, А. Ф. Сайфина, И. И. Вандюкова, А. Р. Курбангалиева, О. А. Лодочникова // Сборник тезисов докладов X Национальной кристаллохимической конференции. Приэльбрусье, 5–9 июля, 2021. – С. 80.

12. **Герасимова, Д. П.** Хирально-зависимая геометрия водородных связей как ключ к пониманию энантиофобного поведения серии серосодержащих пирролинонов / Д. П. Герасимова, Р. Р. Файзуллин, Д. В. Захарычев, А. Ф. Сайфина, И. И. Вандюкова, А. Р. Курбангалиева, О. А. Лодочникова // Сборник тезисов Всероссийского конгресса по химии гетероциклических соединений «KOST-2021». Сочи, 12–16 октября, 2021. – С. 187.

13. **Герасимова, Д. П.** Экспериментальное и теоретическое исследование гомо- и гетерохирального типов связывания производных 3-пирролин-2-она / Д. П. Герасимова, О. А. Лодочникова // Сборник тезисов докладов XXVI Всероссийской конференции молодых учёных-химиков (с международным участием). Нижний Новгород, 18–20 апреля, 2023. – С. 38.

14. **Герасимова, Д. П.** Находки в области супрамолекулярной динамической стереохимии: феномен «двойной энантиофобности» при кристаллизации рацемических смесей органических соединений / Д. П. Герасимова, Р. Р. Файзуллин, Д. В. Захарычев, А. Ф. Сайфина, О. А. Лодочникова // Сборник тезисов Всероссийской научной конференции «Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней». Домбай, 1–6 июня, 2023. – С. 33.