УДК 548.737

А. И. Самигуллина, А. Т. Губайдуллин, Л. В. Мустакимова,
В. А. Мамедов

МОЛЕКУЛЯРНАЯ И КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ПРОИЗВОДНЫХ 2-(ДИХЛОРМЕТИЛ)- БЕНЗОДИАЗЕПИНА

Ключевые слова: *рентгеноструктурный анализ, гетероциклические соединения, производные бензодиазепинов, супрамолекулярная структура, межмолекулярные взаимодействия.*

Методом рентгеноструктурного анализа установлена структура 2-(дихлорометил)-4-фенил-3Н-1,5-бензодиазепина (I) и двух его производных, различающихся типом заместителя в бензофрагменте: 2-(дихлорометил)-7,8-дифтор-4-фенил-3Н-1,5-бензодиазепина (II) и 2-(дихлорометил)-7-метил-4-фенил-3Н-1,5-бензодиазепина (III). В кристаллах соединений за счет реализации С-Н…N взаимодействий наблюдается образование центросимметричных Н-димеров молекул. Однако за счет π-электронных контактов Н-димеры образуют стопки, которые ориентированы вдоль наименьшего параметра элементарной ячейки, в то время как несимметричное замещение атомов водорода в бензофрагменте на метильную группу стерически препятствует образованию стопок Н-димеров, приводя к двумерной - слоевой супрамолекулярной структуре. Показаны корреляции между параметрами элементарной ячейки и ориентацией супрамолекулярных структур в кристаллах бензодиазепинов.

Keywords: *X-ray diffraction analysis,heterocyclic compounds, benzodiazepine derivatives, supramolecular structure, intermolecular interactions.*

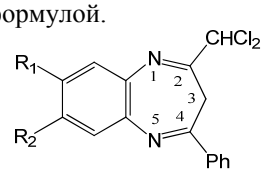
The single-crystal X-ray diffraction method for investigation of the structure of 2-dichloromethyl-4-phenyl-3H-1,5-benzodiazepine (I) and two derivatives, namely, 2-dichloromethyl-7,8-difluoro-4-phenyl-3H-1,5-benzodiazepine (II) and 2-dichloromethyl-7-methyl-4-phenyl-3H-1,5-benzodiazepine (III) have been used. The basic supramolecular fragment in the crystals of these compounds is centrosymmetric H-dimer of the molecules formed by the C-H...N-type hydrogen bonds. Due to the C-H…π short contacts these dimers form stacks oriented along the smallest unit cell parameter, whereas asymmetrical substitution of hydrogen atoms by the methyl group at the benzofragmente sterically prevents the formation of stacks of H-dimer, resulting in a two-dimensional - layered supramolecular structure. The correlations between the unit cell parameters and orientation of supramolecular structures in the crystals of benzodiazepine have been shown.

Введение

Исследования бензодиазепинов начались еще в 1891 году, когда было синтезировано первое соединение данного класса. После открытия фармацевтического препарата Либриума на основе 1,5-бензодиазепина [1] научные центры стали активно проводить синтез и исследования новых производных бензодиазепинов, что привело к получению ряда перспективных лекарственных средств [2, 3]. Лекарственные препараты на основе данного класса соединений в настоящее время используются в качестве транквилизаторов, анксиолитических, миорелаксирующих и противосудорожных средств [4-6]. Полагают, что биологические свойства соединений этого ряда зависят от положения атомов азота относительно сопряженного бензольного цикла и от типа заместителей в диазепиновом фрагменте [7-9]. Другим направлением применения бензодиазепинов является использование их в качестве прекурсоров в синтезе других гетероциклических соединений, в частности, бензоимидазолов [10, 11], широко использующихся в фармацевтической промышленности.

Особенностью строения бензодиазепинов в кристаллическом состоянии является конформационная гибкость семичленного фрагмента, сопряженного с бензольным кольцом. В отличие от пятичленных и шестичленных бициклических молекул, в бензодиазепиновых фрагментах число атомов, не лежащих в плоскости бензольного кольца, равно трем, что предполагает большее число возможных конформаций.

В литературе не были найдены сведения о влиянии заместителей в конденсированном цикле бензодиазепинового фрагмента на кристаллическую структуру и межмолекулярные взаимодействия. Для выяснения такого влияния нами были исследованы молекулярная и кристаллическая структуры новых производных 1,5-бензодиазепинов со следующей структурной формулой.



I: $R_1 = R_2 = H$;
II: $R_1 = R_2 = F$;
III: $R_1 = H$, $R_2 = Me$.

Дополнительными аспектами данного исследования явились возможности проанализировать роль заместителей в формировании супрамолекулярных структур в кристалле и оценить корреляции между их топологией и параметрами элементарной ячейки кристаллов.

Экспериментальная часть

Рентгеноструктурные эксперименты выполнены при температуре 20º С на автоматическом дифрактометре «Enraf-Nonius CAD-4». Структуры расшифрованы прямым

методом и уточнены методом наименьших квадратов вначале в изотропном, затем в анизотропном приближении (для всех неводородных атомов) с использованием программ SHELXL [12], WinGX [13]. Анализ межмолекулярных взаимодействий и рисунки выполнены с использованием программ PLATON [14] и Mercury [15].

Кристаллы соединения **I**, $C_{16}H_{12}C_{l2}N_2$, триклинные, параметры ячейки: a=5,973(3)Å, b=9,809(3)Å, c=13,879(4)Å, α=71,46(3)°, β=80,20(2)°, γ=70,82(2)°, V=726,2(3)Å^3, Z=2, d_{calc}=1,386gm^{-3}, пространственная группа P-1, 2429 независимых отражений. Окончательные значения факторов расходимости R=0,0567, R_w=0,0944 по 875 отражениям с I ≥ 2σ.

Кристаллы соединения **II**, $C_{16}H_{10}N_2Cl_2F_2$, моноклинные. Параметры ячейки: a=5,6349(8)Å, b=16,843(5)Å, c=15,984(2)Å, β= 97,9(6)°, V= 1503(2) Å^3, d_{calc}= 1,50gm^{-3}, Z=4, пространственная группа $P2_1/c$, 1823 независимых отражения, R=0,057, R_w=0,057 по 1394 отражениям с I ≥ 2σ.

Кристаллы соединения **III**, $C_{17}H_{14}N_2Cl_2$, моноклинные, параметры ячейки: a=9,833(2)Å, b=15,041(6)Å, c=11,201(1)Å, β=110,1(6)°, V=1556(6) Å^3, d_{calc}=1,354gm^{-3}, Z=4, пространственная группа $P2_1/c$, 2586 независимых отражений, R= 0,055, R_w=0,107 по 1016 отражениям с I ≥ 2σ.

Обсуждение результатов

Согласно полученным данным РСтА соединения кристаллизуются с одной независимой молекулой в асимметрической части элементарной ячейки, при этом переход от исходного соединения **I** (рис.1) к фтор- и метил-замещенным сопровождается повышением симметрии образующихся кристаллов и переходом от триклинной сингонии (группа P-1) к моноклинной (группа $P2_1/c$ в случае соединений **II** и **III**).

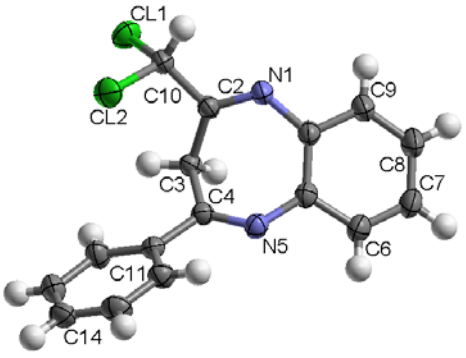


Рис. 1 - Геометрия молекулы соединения I в кристалле с частичной схемой нумерации атомов. Неводородные атомы представлены эллипсоидами тепловых колебаний (*p* = 30%), атомы водорода – сферами произвольного радиуса

Для всех трех соединений бензодиазепиновый фрагмент молекул находится в конформации *ванна* и состоит из трех плоских фрагментов: N1-C9A-C9÷C5-C5A-N5, N1-C2-C4-N5 и C2-C3-C4 (Рис.1). Характерные диэдральные углы между плоскими фрагментами молекул бензодиазепина оказываются очень близки для трех исследованных соединений, о чем свидетельствует практически полное совпадение гетероциклических фрагментов при условном наложении молекул бензодиазепинов **I** – **III** (рис.2). Наиболее существенное отличие геометрии молекул трех соединений наблюдается лишь в развороте фенильного заместителя относительно бензодизепинового фрагмента. Так, в кристалле соединения **II** фенильный заместитель фактически лежит в плоскости фрагмента C3-C4-N5-C5A, в то время как в соединениях I и III он развернут на 23,1° и 25,8° соответственно. Однако, как оказалось, даже столь незначительные различия могут повлиять на специфику взаимодействий в кристалле.

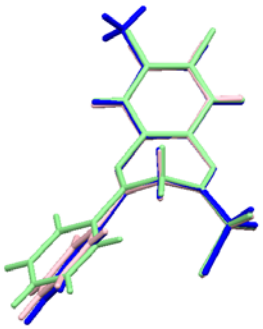


Рис. 2 - Условное наложение молекул соединений I - III

В дополнение к исследуемым соединениям нами был проведен подробный анализ молекулярной и кристаллической структуры производных бензодиазепинов, представленных в Кембриджской базе кристаллоструктурных данных. Полученные результаты достаточно обширны и будут представлены в виде отдельного сообщения, здесь же отметим, что проведенный анализ по различным группам производных бензодиазепинов показал, что наиболее часто встречаемой является именно конформация *ванна* – из 286 бензодиазепинов, кристаллографические сведения о которых известны, эта форма наблюдается в кристаллах 229 соединений. При этом появление других типов конформаций, как например, *кресло*, *плоская*, *твист-ванна*, *твист-кресло*, обусловлено в первую очередь сменой типа гибридизации атомов углерода.

Таким образом, изменение природы заместителя в конденсированном фрагменте исследованных бензодиазепинов в данном случае не привело к изменению конформации гетероцикла, однако анализ кристаллической упаковки показал, что введение даже небольшой по объему метильной группы может приводить к стерическим препятствиям при упаковке молекул и к существенному изменению супрамолекулярной структуры.

При рассмотрении межмолекулярных взаимодействий в кристаллах бензодиазепинов **I** – **III** можно отметить, что в отсутствие классических

водородных связей базовым супрамолекулярным фрагментом для них является центросимметричный Н-димер, образующийся за счет пары С-Н…N водородных связей между атомом водорода Н10 дихлорметильной группы и атомом азота N1 диазепинового цикла молекул. Параметры взаимодействий С10-Н10…N1 в кристаллах бензодиазепинов достаточно близки, в частности, для соединения **I** они следующие: d(H10…N1) 2,39Å, ∠(C10-H10…N1) 168º, операция симметрии 1-x, 1-y, 1-z.

Дальнейшее связывание Н-димеров в кристалле соединения **I** осуществляется за счет С-Н…π контактов между атомом водорода Н16 фенильного заместителя и электронной системой конденсированного бензофрагмента с кратчайшим расстоянием Н…Cg 2,80Å (Cg-центр тяжести цикла) и углом (С-Н…Cg) 128º. Учитывая, что в кристалле Н-димер участвует в четырех идентичных С-Н…π контактах, подобные контакты приводят к связыванию Н-димеров молекул вдоль кристаллографического направления *0a*, таким образом формируя одномерную (1D) супрамолекулярную структуру – стопку Н-димеров (рис 3).

Отметим при этом, что распространение супрамолекулярного мотива происходит вдоль кристаллографической направления *0a*, соответствующего наименьшему параметру элементарной ячейки (a=5,973(3)Å). При этом расположение атомов хлора внутри супрамолекулярного мотива препятствует возникновению π…π контактов и более плотной упаковке молекул. Рассчитанный коэффициент упаковки в кристалле для соединения **I** равен 0,66, что соответствует нижней границе диапазона величин, характерных для кристаллов органических соединений (0,65-0,76).

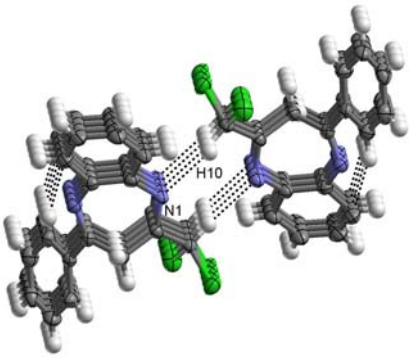


Рис. 3- Стопка из центросимметричных Н-димеров, образующаяся за счет С-Н···N водородных связей и С-Н…π контактов (показаны пунктиром) в кристалле соединения I. Вид примерно вдоль оси *a*

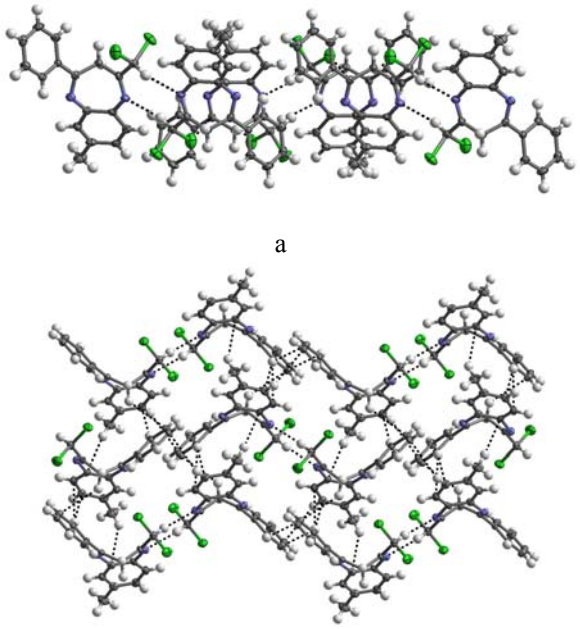
Переходя к соединению **II** можно отметить, что при общем изменении параметров ячейки сохраняется наименьший параметр элементарной ячейки (a=5,6349(8)Å), два других параметра при этом заметно меняются; очевидно, что кристаллы двух соединений не являются изоструктурными. Тем не менее, в кристалле соединения **II** также образуются стопки Н-димеров за счет совокупного воздействия С-Н…N связей и С-Н…π контактов между атомом Н3В метиленовой группы и π-электронной системой фенильного заместителя соседней молекулы. Параметры водородной связи С10-Н10…N1 следующие: d (H10…N1) 2,49 Å, ∠ (C10-H10…N1) 159°. Параметры взаимодействия С3-Н3В…*Cg*: d(H3B···*Cg*) 2,75Å, ∠ (C3-H3B···*Cg*) 140º. В этом же направлении действуют и возникающие короткие контакты Cl…Cl. Причем молекулы в кристалле **II** более компактно расположены в супрамолекулярном мотиве, о чем свидетельствует небольшое уменьшение параметра элементарной ячейки *a*, вдоль которого ориентированы стопки, а также и сам факт образования Cl…Cl контактов. Так, если в кристалле **I** расстояние Cl…Cl равно 3,88 Å (что больше суммы радиусов, равной 3,50 Å), то в случае бензодиазепина **II** это расстояние уменьшается до 3,40Å. Увеличение числа специфических межмолекулярных взаимодействий приводит и к увеличению коэффициента упаковки молекул в кристалле. Рассчитанный коэффициент упаковки в кристалле для соединения **II** равен 0,67.

Интересно отметить, что образование подобных стопок Н-димеров в кристалле бензодиазепина **II** подчиняется той же закономерности – одномерные супрамолекулярные структуры располагаются вдоль наименьшего параметра элементарной ячейки. Ранее, на примере рацемических и энантиочистых производных *орто*-алкилфениловых терминальных эфиров глицерина нами было показано соблюдение аналогичной закономерности и в их кристаллах [16]. Более того, при анализе строения иной серии бензодиазепинов нами также показано [17], что смена заместителя в семичленном цикле бензодиазепинового фрагмента хотя и приводит к кардинальной смене супрамолекулярного мотива, однако при этом сохраняет взаимосвязь между параметрами элементарной ячейки и направлением распространения супрамолекулярной структуры в кристалле. По-видимому, выявленная нами закономерность носит более общий характер и не ограничивается одним классом соединений.

Возвращаясь к анализу строения кристаллов 1,5-бензодиазепина **III**, отметим, что наиболее существенное отличие данного соединения заключается в несимметричном замещении атомов водорода бензофрагмента на метильную группу. Очевидно, что наличие одной метильной группы в конденсированном цикле молекулы, в принципе, не должно препятствовать образованию базового центросимметричного Н-димера. Однако это может препятствовать укладке Н-димеров в стопки, которые наблюдались в кристаллах соединений **I** и **II**.

И действительно, как показывает анализ межмолекулярных взаимодействий, в кристалле бензодиазепина **III** реализуются С-Н…N водородные связи, приводящие к образованию центросимметричного Н-димера. Параметры

взаимодействия C-H…N типа: d(H10…N1) 2,42Å, ∠(C10-H10…N1) 165º, операция симметрии -x,1-y,1-z. Однако метильный заместитель в бензофрагменте молекулы препятствует расположению димеров друг над другом, что является необходимым условием для формирования стопки. В данном случае совокупное влияние C—H…N и C-H…π контактов приводит к связыванию димеров не в колонны, а в двумерную супрамолекулярную структуру – слой, располагающийся параллельно плоскости *b0c* (рис. 4). Слои упаковываются в направлении оси *0a*. Параметры взаимодействия C16-H16…*Cg*: d(H16···*Cg*) 2,90Å, ∠ (C16-H16···*Cg*) 128º.



а

б

Рис. 4 - Слоевая супрамолекулярная структура в кристалле соединения III за счет связей C-H…N и C-H…π контактов (показаны пунктиром). Вид вдоль кристаллографического направления (а) *0c* и (б) *0a*

Упаковка молекул в кристалле соединения **III** отличается от упаковки молекул в кристалле других исследованных соединений. В целом можно отметить, что повышение размерности супрамолекулярной структуры не приводит к увеличению плотности упаковки, а метильный заместитель, вероятно, вносит дополнительное препятствие к плотнейшей упаковке. Рассчитанное значение коэффициента упаковки равно 0,65.

Заключение

На примере соединений, рассмотренных в данной статье, показана возможность образования в кристаллах производных бензодиазепинов достаточно устойчивых супрамолекулярных структур за счет включения определенных функциональных групп. В кристаллах соединений за счет реализации C-H…N взаимодействий наблюдается образование центросимметричных H-димеров молекул. При этом изменение заместителя в бензофрагменте молекул не приводит к изменению супрамолекулярной структуры – димера, который можно отнести к разряду супрамолекулярного синтона. Однако за счет π-электронных контактов H-димеры образуют стопки, которые ориентированы вдоль наименьшего параметра элементарной ячейки, в то время как несимметричное замещение атомов водорода в бензофрагменте на метильную группу стерически препятствует образованию стопок H-димеров, приводя к двумерной – слоевой – супрамолекулярной структуре.

Более того, нами была обнаружена интересная взаимосвязь между параметрами элементарной ячейки и распространением супрамолекулярной структуры в кристалле. В результате анализа супрамолекулярной структуры всех бензодиазепинов, сведения о которых содержатся в Кембриджской базе кристаллоструктурных данных, нами было установлено, что в большинстве соединений (более 50% от общего числа структур) ориентация цепочек происходит вдоль наименьшего параметра элементарной ячейки. При этом закономерность реализуется как при наличии сильных межмолекулярных взаимодействий – классических водородных связей, так и взаимодействий более слабого порядка – неклассических водородных связей и π-электронных контактов. Для кристаллов, в которых наблюдается образование двумерных супрамолекулярных структур, также наблюдается корреляция с параметрами элементарной ячейки. Так, в кристаллах большинства соединений слоевые структуры располагаются параллельно плоскости, соответствующей двум наименьшим параметрам элементарной ячейки. Обобщение данного материала будет представлено в ближайшей публикации.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда по приоритетному направлению деятельности "Проведение фундаменталдьных научных исследований и поисковых научных исследований коллективами существующих научных лабораторий (кафедр)" (грант № 14-23-00073).

Литература

1. L.H. Sternbach. *Agents Actions*., **2**, 193-196 (1972).
2. A. Camerman, N. Camerman. *J. Am. Chem. Soc*., **94**, 268-272 (1972).
3. H.J. Butcher, Th.A. Hamor. *Acta Crystallogr., Sect. C*., **41**, 1081-1083 (1985).
4. G.C. Grossi, M.Di. Braccio, G. Roma, M. Ghia, G. Brambilla, *Eur. J. Med. Chem*., 1993, **28**, 577-584.
5. J.K. Chakrabarti, T.M. Hotten, I.A. Pullar, N. C. Tye. *J. Med. Chem*., **32**, 12, 2573-2582 (1989).
6. J.K. Chakrabarti, T.M. Hotten, I.A. Pullar, D.J. Steggles. *J. Med. Chem.*, **32**, 10, 2375-2381 (1989).
7. А.Г. Артеменко, В.Е. Кузьмин, Е.Н. Муратов, П.Г. Полищук, И.Ю. Борисюк, Н.Я. Головенко, *Хим.-фарм. журн.*, **43**, 27-35 (2009) [A.G. Artemenko et al., *Chem. Pharm. J.*, **43**, 454-462 (2009)].

8. E.Bertol, F.Vaiano, S.Furlanetto, F.Mari. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **84**, 168– 172 (2013).
9. R.E. Johnson, E.R. Baizman, C.Becker, E.A. Bohnet, R.H. Bell, N.C. Birsner, C.A. Busacca, Ph.M. Carabateas, Ch.C. Chadwick. *J. Med. Chem.*, **36**, 36, 3361-3370 (1993).
10. B. Azzaoui, B. Rachid, M.L. Doumbia, E.M. Essassi, H. Gornitzka, J. Bellan. *Tetrahedron Lett.*, **47**, 8807–8810 (2006).
11. J.N.T. Ghomsi, N.H. Ahabchane, E.M. Essassi. *Phosphorus, Sulfur, Silicon.*, **179**, 353–364 (2004).
12 G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. Sect.A*., **64**, 112–122 (2008).
13. L.J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr*., **32**., 837-838 (1999).
14. A.L.Spek, *Acta Crystallogr. Sect.D*., **65**, 148-155 (2009).
15. C.F. Macrae, I.J. Bruno, J.A. Chisholm, P.R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, L. Rodriguez-Monge, R. Taylor, J. van de Streek, P.A. Wood. *J. Appl. Cryst.*, **41**, 466-470 (2008).
16. A.T. Gubaidullin, A.I. Samigullina, Z.A. Bredikhina, A.A. Bredikhin. *CrystEngComm*., **16**, 6716–6729 (2014).
17. А.И. Самигуллина, А.Т. Губайдуллин, Л.В. Мустакимова, В.А. Мамедов. *Изв. АН., Сер. хим.*, **6**, 1-7 (2014).

© **А. И. Самигуллина** – асп. ИОФХ им.А.Е.Арбузова КазНЦ РАН; **А. Т. Губайдуллин** - д-р хим. наук, вед. науч. сотр.к ИОФХ им.А.Е.Арбузова КазНЦ РАН; проф. каф. физической и коллоидной химии КНИТУ; **Л. В. Мустакимова** – канд. хим. наук, науч. сотр. ИОФХ им.А.Е.Арбузова КазНЦ РАН; **В. А. Мамедов** - д-р хим. наук, проф., зав. лаб. ИОФХ им.А.Е.Арбузова КазНЦ РАН; проф. каф. органической химии КНИТУ, i-elena@yandex.ru.

© **A. I. Samigullina** – PhD student of the A.E.Arbuzov's Institute of Organic and Physical Chemistry of Kazan scientific Center of RAS; **A. T. Gubaidullin** - The Doctor of Chemistry, the leading scientist of the A.E.Arbuzov's Institute of Organic and Physical Chemistry of Kazan scientific Center of RAS; the professor of chair of physical and colloids chemistry of the KNRTU; **L. V. Mustakimova** – The candidate of chemical sciences, senior researcher of the A.E.Arbuzov's Institute of Organic and Physical Chemistry of Kazan scientific center of RAS; **V. A. Mamedov** - The Doctor of Chemistry, the head of the laboratory of A.E.Arbuzov's Institute of Organic and Physical Chemistry of Kazan scientific center of RAS; the professor of chair of organic chemistry of the KNRTU, i-elena@yandex.ru.