

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 используемых 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 20° 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, $C_{16}H_{12}Cl_2N_2$, триклинные, параметры ячейки: $a=5,973(3)\text{\AA}$, $b=9,809(3)\text{\AA}$, $c=13,879(4)\text{\AA}$, $\alpha=71,46(3)^\circ$, $\beta=80,20(2)^\circ$, $\gamma=70,82(2)^\circ$, $V=726,2(3)\text{\AA}^3$, $Z=2$, $d_{calc}=1,386\text{gm}^{-3}$, пространственная группа P-1, 2429 независимых отражений. Окончательные значения факторов расходимости $R=0,0567$, $R_w=0,0944$ по 875 отражениям с $I^3 2s$. Кристаллы соединения II, $C_{16}H_{10}N_2Cl_2F_2$, моноклинные.

Параметры ячейки: $a=5,6349(8)\text{\AA}$, $b=16,843(5)\text{\AA}$, $c=15,984(2)\text{\AA}$, $\beta=97,9(6)^\circ$, $V=1503(2)\text{\AA}^3$, $d_{\text{calc}}=1,50\text{gm}^{-3}$, $Z=4$, пространственная группа $P21/c$, 1823 независимых отражения, $R=0,057$, $R_w=0,057$ по 1394 отражениям с $I^3 2s$.

Кристаллы соединения III, $C_{17}H_{14}N_2Cl_2$, моноклинные, параметры ячейки: $a=9,833(2)\text{\AA}$, $b=15,041(6)\text{\AA}$, $c=11,201(1)\text{\AA}$, $\beta=110,1(6)^\circ$, $V=1556(6)\text{\AA}^3$, $d_{\text{calc}}=1,354\text{gm}^{-3}$, $Z=4$, пространственная группа $P21/c$, 2586 независимых отражений, $R=0,055$, $R_w=0,107$ по 1016 отражениям с $I^3 2s$.

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 $P21/c$ 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: $N1-C9A-C9\div C5-C5A-N5$, $N1-C2-C4-N5$ 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 бензодиазепинового 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 $23,1^\circ$ и $25,8^\circ$ 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 centrosymmetric H-димер, образующийся за счет пары C-H...N водородных связей между атомом водорода H10 дихлорметильной группы и атомом азота N1 диазепинового цикла молекул. Параметры взаимодействий C10-H10...N1 в кристаллах бензодиазепинов достаточно близки, в частности, для соединения I они следующие: $d(\text{H10...N1})$ 2,39 Å, $\angle(\text{C10-H10...N1})$ 168°, операция симметрии 1-x, 1-y, 1-z. Дальнейшее связывание H-димеров в кристалле соединения I осуществляется за счет C-H...π контактов между атомом водорода H16 фенильного заместителя и электронной системой конденсированного бензофрагмента с кратчайшим расстоянием H...Cg 2,80 Å (Cg-центр тяжести цикла) и углом (C-H...Cg) 128°. Учитывая, что в кристалле H-димер участвует в четырех идентичных C-H...π контактах, подобные контакты приводят к связыванию H-димеров молекул вдоль кристаллографического направления 0a, таким образом формируя одномерную (1D) супрамолекулярную структуру - стопку H-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 centrosymmetric H-димеров, образующаяся за счет C-H...N водородных связей и C-H...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 H-димеров за счет совокупного воздействия C-H...N связей и C-H...π контактов между атомом H3В метиленовой группы и π-электронной системой фенильного заместителя соседней молекулы. Параметры водородной связи C10-H10...N1 следующие: $d(\text{H10...N1})$ 2,49 Å, $\angle(\text{C10-H10...N1})$ 159°. Параметры взаимодействия C3-H3В...Cg: $d(\text{H3В...Cg})$ 2,75 Å, $\angle(\text{C3-H3В...Cg})$ 140°. 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 бензодиазефина II это расстояние уменьшается до 3,40 Å. 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 бензодиазефина 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 бензодиазефинов нами также показано [17], что смена заместителя в семичленном цикле бензодиазефинового 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-бензодиазефина 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 бензодиазефина III реализуются C-H...N водородные связи, приводящие к образованию центросимметричного Н-димера. Параметры взаимодействия C-H...N типа: $d(\text{H10}...\text{N1})$ 2,42 Å, $\angle(\text{C10-H10}...\text{N1})$ 165°, 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: $d(\text{H16}...\text{Cg})$ 2,90 Å, $\angle(\text{C16-H16}...\text{Cg})$ 128°. 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) 0с и (б) 0а 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 centrosymmetrical 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