

**Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова –
обособленное структурное подразделение Федерального государственного
бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр
«Казанский научный центр Российской академии наук»**

На правах рукописи

ГЕРАСИМОВА ДАРЬЯ ПАВЛОВНА

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

1.4.4. ФИЗИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата химических наук

Научный руководитель:
кандидат химических наук
Лодочникова Ольга Александровна

Казань – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
1. ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	10
1.1. Хиральность: история вопроса, важность понятия в различных областях науки и жизни	10
1.2. Спонтанное разделение энантиомеров: история вопроса, попытки понимания сквозь призму межмолекулярных взаимодействий	14
1.3. Межмолекулярные взаимодействия: сравнительная энергетика и геометрия	22
1.3.1. Водородные связи.....	23
1.3.2. Вторичные взаимодействия.....	26
1.3.2.1. Галоген···галогенные взаимодействия.....	27
1.3.2.2. Взаимодействия атомов галогенов с карбонильными группами	27
1.3.2.3. π ··· π -Взаимодействия	28
1.4. Полиморфизм кристаллов органических соединений.....	29
1.4.1. Термин и история	29
1.4.2. Классификация полиморфов	32
1.4.2.1. Конформационный полиморфизм.....	32
1.4.2.2. Упаковочный полиморфизм	33
1.4.2.3. Синтонный или водородносвязанный полиморфизм	34
1.4.2.4. Таутомерный полиморфизм	34
1.4.3. Термодинамические аспекты	35
1.4.4. Методы получения полиморфов	36
1.4.5. Методы исследования полиморфов.....	38
1.5. Диастереоморфизм хиральных соединений	40
2. ГЛАВА 2. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.....	47
2.1. Тиоэфиры <i>N</i> -замещенных 5-гидрокси-3-пирролин-2-онов.....	48
2.1.1. Соединения 1-4 : «энантиофильная» серия	48
2.1.1.1. Упаковочные полиморфы соединения 1	48
2.1.1.2. Кристаллические модификации соединений 2-4	57
2.1.2. Конгломератообразующие соединения 5-7	67
2.1.2.1. Диастереоморфные кристаллические модификации соединения 5	67

2.1.2.1.1. Кристаллическая структура	67
2.1.2.1.2. Фазовое поведение и данные инфракрасной спектроскопии	73
2.1.2.1.3. Дополнительные параметры водородной связи	75
2.1.2.2. «Дважды энантиофобное» поведение соединения 6	77
2.1.2.2.1. Полиморфный скрининг и фазовое поведение	77
2.1.2.2.2. Кристаллическая структура	80
2.1.2.2.3. Сравнительный анализ данных инфракрасной спектроскопии	84
2.1.2.3. Триморфное соединение 7	86
2.1.2.3.1. Полиморфный скрининг и фазовое поведение	86
2.1.2.3.2. Кристаллическая структура	91
2.1.2.3.3. Дополнительные параметры водородной связи	95
2.1.2.3.4. Квантово-химические расчеты	96
2.2. <i>N</i> -Замещенные 5-гидрокси-3-пирролин-2-оны с фенилтриазольным заместителем	101
3. ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	111
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	120
СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ И СОКРАЩЕНИЙ.....	122
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	123

ВВЕДЕНИЕ

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 энантиочистых 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 гетерохирального 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, заключения, 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. В первой главе представлен литературный обзор, посвященный кристаллизации хиральных соединений, типам межмолекулярных взаимодействий, полиморфизму кристаллов органических соединений, методам их получения и исследования. 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. После третьей главы следуют заключение, список условных обозначений и сокращений и список использованной литературы.

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 РНФ № 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.

1. ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1. Хиральность: история вопроса, важность понятия в различных областях науки и жизни

Хиральность является важным свойством природы, порождающим и регулирующим фундаментальные явления в живой материи [1, 2]. Со временем молекулярная хиральность и связанные с ней понятия, такие как симметрия, асимметрия, нарушение симметрии, нарушение четности и энантиораспознавание, оказали растущее влияние на науку, выйдя за пределы химии и имея решающее значение в науках о жизни, сельском хозяйстве, пищевой промышленности и науках об окружающей среде, материаловедении и ряде других областей [3–5]. В нашем мире была обнаружена асимметрия от ядерного уровня до уровня живых существ [6]. В туманности Ориона был обнаружен свет с круговой поляризацией, что также свидетельствует о существовании асимметрии на астрономическом уровне [6, 7]. Некоторые вопросы, такие как асимметрия на атомном и субатомном уровнях [8, 9], происхождение биомолекулярной асимметрии [1, 10] и поиск асимметрии как признака внеземной жизни в нашей Солнечной системе [11] все еще остаются открытыми и являются темой оживленных научных, философских, эпистемологических и семантических дискуссий [12–19].

В середине 19 века Луи Пастер наблюдал самопроизвольное разделение рацемического тетрагидрата тартрата натрия аммония на энантиоморфные кристаллы. Он разделил два типа кристаллов, отделив разные кристаллы пинцетом [20], фактически осуществив первый процесс энантиоразделения вручную. Более того, он сообщил, что правовращающий изомер тартрата аммония быстрее разрушался плесенью *Penicillium glaucum*, чем левовращающий изомер [21]. Это наблюдение привело Пастера к признанию роли стереохимии в основных механизмах жизни, порождающей фундаментальную взаимосвязь между молекулярной хиральностью и живой материей. В частности, жизнь, по сути, построена с использованием L-аминокислот в качестве строительных блоков, и следовательно, регулируется гомохиральностью.

Как возникло гомохиральное предпочтение в доисторическую эпоху, а именно, происхождение биомолекулярной гомохиральности [22–27], остается сложным вопросом, но оно оказывает огромное научное, культурное и экономическое влияние на

науку и общество, будучи тесно связанным со способностью науки управлять хиральностью, ее потенциалом и последствиями в различных масштабах.

На молекулярном уровне энантиомерные формы хирального соединения обладают одинаковыми химико-физическими свойствами; поэтому получение одного энантиомера методами синтеза и разделения все еще остается довольно сложной задачей. В целом для получения чистых энантиомеров или энантиомерно обогащенных смесей могут быть использованы два основных подхода, а именно, энантиоселективный асимметрический синтез для получения предпочтительно одного энантиомера [28–30] и разделение рацемической смеси [31, 32]. Во всех случаях для индукции дисбаланса энантиомеров как на синтетическом, так и на уровне разделения, требуется наличие хиральной среды, которая может быть получена с помощью хирального вспомогательного вещества, катализатора, селектора или среды-носителя. В результате достижений в области стереоселективного синтеза и энантиоселективной хроматографии в 1990-х годах органы, регулирующие производство лекарственных средств, начали признавать важность молекулярной хиральности в действии лекарств. История с талидомидом – самое трагическое напоминание о важности хиральности для человечества. Действительно, левовращающий талидомид фармакологически активен как мощный транквилизатор, в то время как правовращающий энантиомер, как доказано, нарушает развитие плода, вызывая фокомелию и другие врожденные пороки развития (схема 1). В начале 1960-х годов оба энантиомера присутствовали в производимом лекарстве, что привело к катастрофическим последствиям [33].

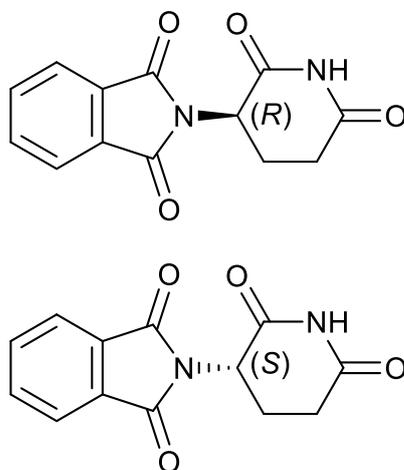


Схема 1. Структурная формула талидомида.

Несмотря на то, что для получения энантиомерно чистых хиральных соединений был применен ряд стереоселективных синтетических процессов, до сих пор лишь немногие из них оказались пригодными для крупномасштабного производства [34–37]. Следовательно, методы, основанные на разделении, продолжают широко использоваться аналитиками, фармацевтами, химиками-синтетиками в их повседневной практике [34, 38–41]. Учитывая важность хиральности, ученые провели исследования не только для разработки методов разделения энантиомеров, но и для понимания механизмов, которые управляют процессами энантиораспознавания [42–48].

Пространственное расположение атомов в молекуле может быть столь же важным, как и химическая природа самих атомов. Эта особенность определяет ключевую роль молекулярной хиральности. Атомы и молекулы могут ассоциировать и распознавать сами себя посредством внутри- и межмолекулярных нековалентных взаимодействий [49, 50]. Структурные особенности взаимодействующих частей и свойства среды определяют эффект взаимного возмущения, возникающего между двумя видами молекул, и следовательно, свойства результирующего нековалентного взаимодействия. На этой основе с течением времени были идентифицированы различные типы нековалентных сил, а именно: ионные взаимодействия, водородные связи, σ - и π -дырочные связи, π -стэкинг, анион- и катион- π , диполь-дипольные, гидрофобные и ван-дер-ваальсовы взаимодействия. Доказано, что нековалентные взаимодействия приводят к возникновению и регулируют образование, свойства, функции и применение супрамолекулярных комплексов, сборок и кластеров в газовой, жидкой и твердой фазах, что позволяет использовать их в различных областях супрамолекулярной химии. За последние десятилетия огромный прогресс в понимании [51, 52] и измерении нековалентных взаимодействий [53, 54] позволил достичь более глубокого знания природы и функций, которыми обладают нековалентные взаимодействия. Значительные достижения в инженерии кристаллов [55], аналитических методах [53, 54] и вычислительной химии [51, 56–58] способствовали раскрытию важности нековалентных взаимодействий в химии, физике и биологии. В результате Международный союз теоретической и прикладной химии (IUPAC) выпустил специальные рекомендации по водородным [59], галогенным [60] и халькогенным связям [61]. Более поздние достижения в этой области позволили ученым глубоко пересмотреть картографию нековалентных взаимодействий, идентифицировав новые типы нековалентных

контактов, таких как икосагеновые, триэльные, тетрельные, пниктогеновые, аэрогеновые, спондиевые и π -дырочные связи [62–64].

При энантиоселективном распознавании межмолекулярные нековалентные взаимодействия можно рассматривать как пинцет Пастера, который природа использует для осуществления энантиоселективного распознавания на молекулярном уровне, представляя основу для энантиоселективного действия лекарственных средств (включая абсорбцию, транспорт и распределение в живом организме, метаболизм, фармакокинетику, фармакодинамику и выведение) [65, 66], энантиоселективного гомогенного и гетерогенного катализа [67–69], энантиоселективной трансформации хиральных агрохимикатов, фармацевтических препаратов и других соединений в природе (почва и водные системы [70]), энантиоселективного зондирования [71, 72], диастереомерной кристаллизации [73, 74], ферментативного каталитического преобразования и разделения [75], а также всех методов энантиоразделения [43–48]. Другими словами, нековалентные взаимодействия лежат в основе всех процессов энантиораспознавания, происходящих на молекулярном уровне, представляя собой объединяющую нить, которая проходит через несколько дисциплин химических, физических, биологических, медицинских и других естественных наук.

Знание абсолютной конфигурации хиральной молекулы является ключевым фактором для понимания взаимосвязей между пространственным расположением атомов, свойствами и функциями молекулы. Монокристалльный РСА является наиболее прямым и мощным методом определения абсолютной конфигурации в условиях аномальной дисперсии (метод Бийво) [76–78]. Если для данного хирального соединения недоступны монокристаллы хорошего качества, абсолютная конфигурация может быть определена с помощью других методов, таких как анализ Мошера с помощью спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР) и сравнение экспериментальной и теоретической оптической вращательной дисперсии, оптической активности комбинационного рассеяния, а также спектров электронного и колебательного кругового дихроизма (ECD и VCD соответственно) [79].

1.2. Спонтанное разделение энантиомеров: история вопроса, попытки понимания сквозь призму межмолекулярных взаимодействий

Помимо энантиоселективного синтеза, для разделения рацемических смесей обычно используют методы кристаллизации. основополагающий обзор различных методов разделения рацематов дан в книге Jacques et al [80]. Образование смеси кристаллических энантиомеров в результате кристаллизации из рацемического расплава или растворов, известное как спонтанное разделение, впервые описан Пастером в 1848 году для кристаллов тартрата натрия и аммония [81, 82], и до сих пор используется в качестве основы для методов разделения отдельно или как часть сложного процесса разделения [83].

Как показано на рисунке 1, при кристаллизации хиральных молекул возможны различные результаты [80, 84]. В процессе кристаллизации без участия хирального растворителя рацемическая смесь может давать (а) рацемическое соединение; (б) рацемический конгломерат посредством образования эквимольной механической смеси кристаллов, каждый из которых образован гомохиральными молекулами; или (в) псевдорацемат, а именно рацемический твердый раствор [20]. Если рацемическая смесь образует конгломерат, в котором каждый монокристалл состоит из одного энантиомера, можно выделить каждый энантиомер из рацемической смеси методом избирательной кристаллизации. В этом контексте термин «спонтанное разделение» описывает образование смеси кристаллических энантиомеров путем кристаллизации из рацемического расплава или растворов [27, 84, 85]. Спонтанное хиральное разделение при кристаллизации в отсутствие какого-либо хирального источника представляет значительный интерес в контексте гомохиральности в жизни [86–89] и абсолютного асимметрического синтеза в твердом состоянии [90–93]. Немногие соединения кристаллизуются в виде конгломератов, что указывает на то, что гетерохиральные взаимодействия часто являются предпочтительными и преобладающими по сравнению с гомохиральными взаимодействиями при образовании кристаллов из рацематов.

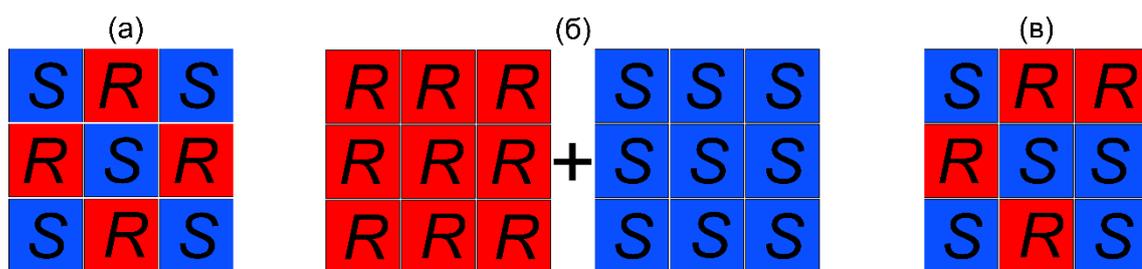


Рисунок 1. Варианты кристаллизации рацемической смеси: а) рацемическое соединение, б) рацемический конгломерат, в) рацемический твердый раствор.

В 2007 году Перес-Гарсия и Амабилино ввели термины «энантиофобный» и «энантиофильный», относящиеся к молекулам, образующим рацемический конгломерат и рацемическое соединение соответственно [85]. В ряде исследований была сделана попытка связать склонность хиральных молекул претерпевать спонтанное разделение энантиомеров при кристаллизации наличием определенной комбинации функциональных групп в молекуле, ее симметрией и конформационными свойствами, а также эффектом сокристаллизованной ахиральной молекулы [84, 85]. В любом случае образование определенных супрамолекулярных структур и кристаллических форм, по-видимому, определяется структурными и термодинамическими свойствами обсуждаемой системы. В некоторых случаях условием образования рацемического конгломерата может быть рост гомохиральных мотивов, таких как цепочки или спирали [94]. Однако эта особенность не всегда приводит к спонтанному разделению [95].

Необходимым фактором, предвещающим спонтанное разделение энантиомеров, является формирование гомохиральных супрамолекулярных ассоциатов. Дальнейшая эволюция последних может быть различна – спонтанное разделение может остановиться на уровне 1D и ассоциаты противоположной хиральности начнут формировать гетерохиральный кристалл, а может и пойти дальше, до уровня 2D или 3D, приводя, в конечном счёте, к образованию хирального кристалла [96–100].

Как отмечается в кристаллохимической литературе, целесообразно исследовать соединения сериями, варьируя природу одного заместителя, чтобы сделать выводы о влиянии последнего на стереохимический тип кристаллизации.

Указанным образом, например, выполнено исследование 4-арилсульфонил-2(5*H*)-фуранонов (схема 2), у которых варьируется заместитель в *пара*-положении ароматического цикла (CH₃, Br либо Cl) [95].

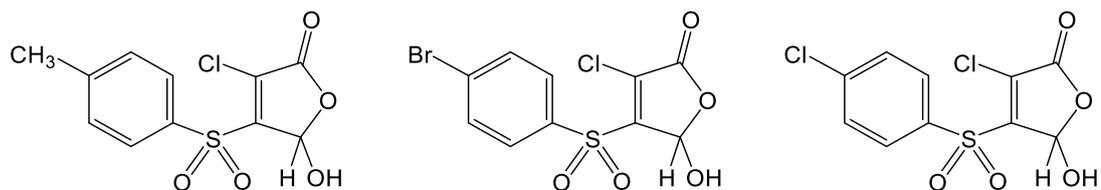


Схема 2. Структурная формула 4-арилсульфонил-5-гидрокси-3-хлор-2(5*H*)-фуранонов.

При кристаллизации данных сульфонов из хлороформа авторы получили кристаллы конгломерата сульфона с *para*-толильным заместителем и рацемические кристаллы хлор- и бромзамещённых аналогов. Авторами работы было обнаружено большое сходство хирального кристалла и рацемических. Так, в кристаллах этой серии наблюдались аналогичные гомохиральные водородсвязанные цепочки, которые далее сшивались в однотипные трехмерные гомохиральные слои посредством взаимодействий $C=O \cdots C=O$ и $C-N \cdots O$ типов. Подобие упаковок навело авторов на мысль о наличии для каждого сульфона второй, «недостающей» формы. Скрининг всех возможных кристаллических форм привёл авторов к обнаружению рацемической модификации сульфона с *para*-толильным фрагментом – для этого соединение подвергали медленной кристаллизации из бензола. Обнаружение двух форм для одного соединения свидетельствует в пользу выдвинутого предположения несмотря на то, что конгломераты бромного и хлорного аналогов получить не удалось. Посредством квантово-химических расчётов в совокупности с данными топологического анализа авторами была показана большая суммарная энергетика межмолекулярных взаимодействий в гомохиральных цепочках в сравнении с гетерохиральными димерами, чем может быть объяснена тенденция этих соединений к формированию гомохиральных ассоциатов.

В работе [101] осуществлена интересная попытка супрамолекулярного контроля спонтанного разделения энантиомеров на примере производных 2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-3,6-дионов (ДБОД) и 3,7-диазабицикло[3.1.1]нонан-2,6-дионов (ДБНД) (схема 3). Им удалось реализовать и идентифицировать множество устойчивых супрамолекулярных мотивов, и на основе части таких мотивов разработать подходы к конструированию кристаллов, обладающих различными ценными свойствами.

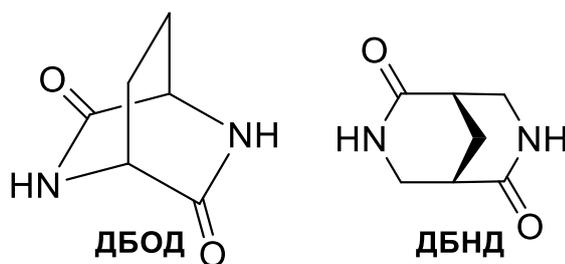


Схема 3. Структурная формула ДБОД и ДБНД.

Так, для молекул ДБОД в работе основоположника супрамолекулярной химии Ж.М. Лена было сделано предположение, что N–H···O связи будут формировать супрамолекулярные ассоциаты разного типа в рацемическом и гомохиральном кристаллах, а именно: в рацемате наиболее вероятно формирование гетерохиральных зигзагообразных лент, а в хиральном кристалле возможно формирование гексамерного образования [101]. Данное предположение, будучи проверенным методом РСА, сбылось наполовину: если для рацемического кристалла оно оказалось верным, то в хиральном кристалле, по факту, были обнаружены гофрированные слои (вместо гексамерного ассоциата).

Интересный момент – одинаковыми оказались как параметры водородных связей, так и плотность кристаллов в гомохиральном и рацемическом кристаллах. Этот факт наводил авторов на мысль о том, что среди ближайших структурных аналогов вполне может оказаться вещество с термодинамически более устойчивой гомохиральной организацией.

В качестве примера, авторы выполнили РСА исследование рацемического образца ДБНД – оказалось, что он кристаллизуется в нецентросимметричной пространственной группе $P2_12_12_1$ [102]. Прогноз подтвердился – действительно, небольшое изменение структуры при переходе от ДБОД к ДБНД привело к спонтанному разделению энантиомеров в последнем случае. При этом рацемический кристалл ДБНД так и не был получен, видимо вследствие его значительно меньшей термодинамической предпочтительности.

Далее, та же группа авторов совершила попытку направленного кристаллического дизайна посредством перехода к 1,5- и 1,4-дизамещенным ДБОД и ДБНД – заместители в этих положениях должны были препятствовать образованию гомохиральных слоев, что позволило бы выйти на новые супрамолекулярные мотивы [103–106].

Действительно, диэфиры (CO_2Et , $\text{CO}_2i\text{-Pr}$ и CO_2Bz) ДБОД в кристаллах устойчиво формируют гетерохиральные водородносвязанные ленты (рисунок 2). С другой стороны, в кристалле можно выделить гомохиральные колонны ключевых молекул вдоль другого направления. Одновременная реализация гомохиральных колонн и гетерохиральных водородносвязанных лент приводит к образованию в кристаллах подобия «кирпичной кладки» [103].

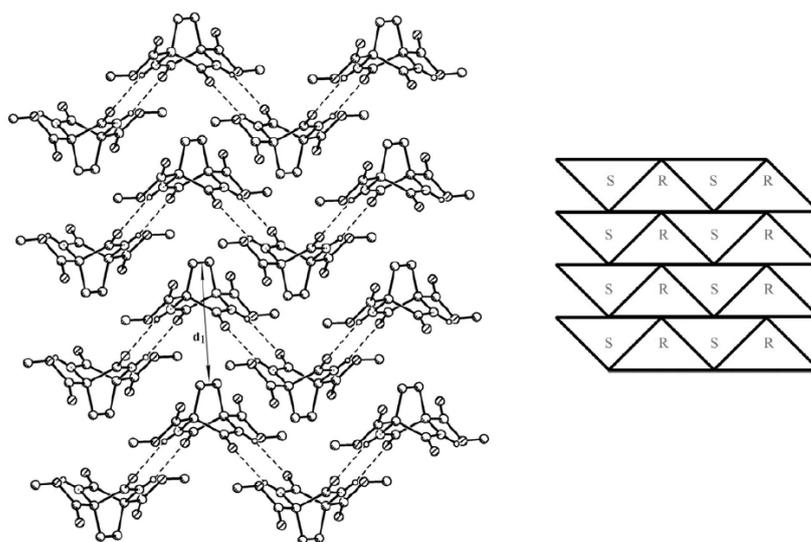


Рисунок 2. Схематичное изображение «кирпичной кладки» в кристаллах диэфиров (CO_2Et , $\text{CO}_2i\text{-Pr}$ и CO_2Bz) ДБОД.

Аналогичные гетерохиральные цепочки сохраняются и в случае сложноэфирных производных ДБНД с длиноцепочечными аликильными заместителями, то есть даже наращивание цепочки в заместителе не приводит к радикальной смене супрамолекулярной структуры.

Даже в кристалле сложного эфира ДБНД с додециловым заместителем сохраняются представленные выше водородносвязанные ассоциаты [102]. В отличие от родоначальной структуры, в данном случае «кирпичная кладка» не формируется, а образуются водородносвязанные слои, причиной чего могут быть более короткие межмолекулярные $\text{C}-\text{H}\cdots\text{O}$ взаимодействия между зигзагообразными цепочками.

При переходе от незамещенного ДБОД к его диэтиловому эфиру возникает интересный момент – для последнего наблюдается значительное сходство гомохиральной упаковки (+)-ДЭ и рацемической (\pm)-ДЭ (рисунок 3) – формируется «кирпичная кладка».

Естественно, при внешнем сходстве упаковок, они имеют отличия кроме элементов симметрии [103].

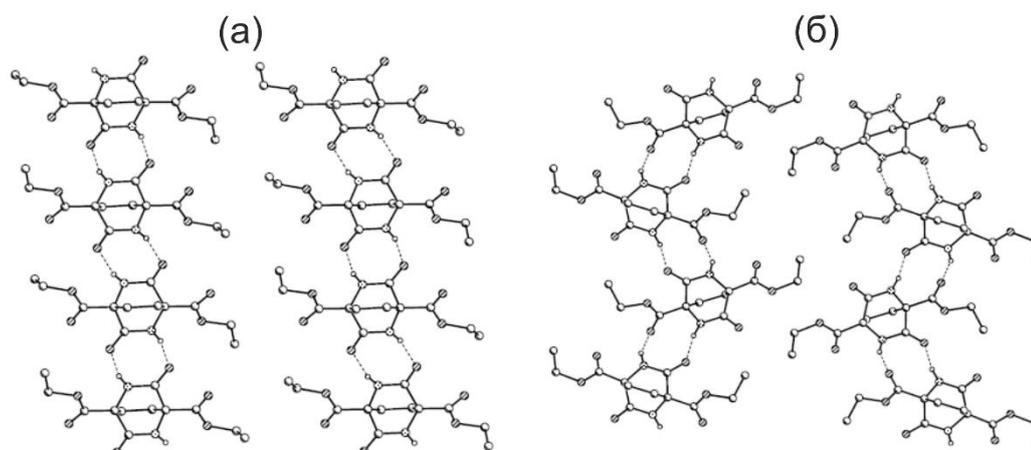


Рисунок 3. Супрамолекулярные ассоциаты гетеро- (а) и гомохиральных (б) кристаллов дэтиловых эфиров ДБОД.

Так, различны системы водородных связей, формирующих ленты. Так, меняется природа акцептора водорода, а также размер водородносвязанных циклов (8- и 9-членные циклы). Так, в рацемическом кристалле водородносвязанный цикл сформирован амидными группами, в то время как в гомохиральном кристалле в цикле только один кислород является амидным, а второй принадлежит карбоксильной группе, что приводит к большей устойчивости гетерохирального кристалла.

Очевидно, что даже незначительные замены ковалентно-связанных заместителей в молекулах, не приводящие к существенным конформационным изменениям, могут привести к изменению кристаллической упаковки, и возможно, к переходу от гетеро- к гомохиральной упаковке. Последнее обстоятельство свидетельствует о важности межмолекулярных взаимодействий в формировании кристаллической структуры.

В качестве примера приведем галогензамещенные 3-гидрокси-3-фенилпропионовые кислоты (схема 4). Было показано, что рацемическая незамещенная кислота образует рацемический конгломерат [107, 108]. *Пара*-фторзамещенная кислота образует как рацемическое соединение, так и конгломерат [109, 110]. *Пара*-хлор- и бромзамещенные кислоты образуют только конгломераты [111, 112], тогда как эквивалентные *мета*-хлор- и бромзамещенные кислоты кристаллизуются как в виде рацемических соединений, так и в виде конгломератов [113, 114].

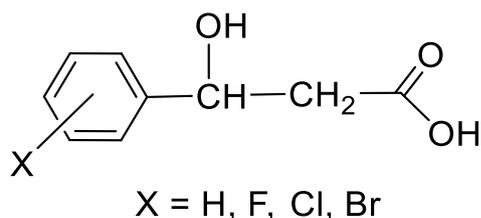


Схема 4. Структурная формула галогензамещенных 3-гидрокси-3-фенилпропионовых кислот.

Глубокое понимание структурных различий между конгломератами и рацемическими соединениями, образованными этими близкородственными соединениями, получено Ларсеном и Марти [113, 114]. Как показали размеры ячеек и атомные координаты, хлор- и бромзамещенные кислоты являются изоструктурными во всех этих системах, в то время как незамещенная кислота является изоструктурной с оптически активной формой *para*-фторзамещенной кислоты. Во всех исследованных структурах водородные связи O–H···O образуются между одинаковыми донорными и акцепторными атомами, что приводит к двум различным мотивам.

Во всех Cl и Br замещенных кислотах образуется водородносвязанная цепочка (рисунок 4а), при этом энантиомерные и рацемические кристаллы для *meta*-хлор- и бромзамещенных кислот отличаются ориентацией этих цепочек. В остальных трех структурах молекулы связаны водородными связями в виде слоев (рисунок 4б). В отличие от цепочечной структуры, где одна молекула отдает два протона одной молекуле, связанной винтовой осью второго порядка, молекулы в слоистой структуре отдают протоны двум разным молекулам.

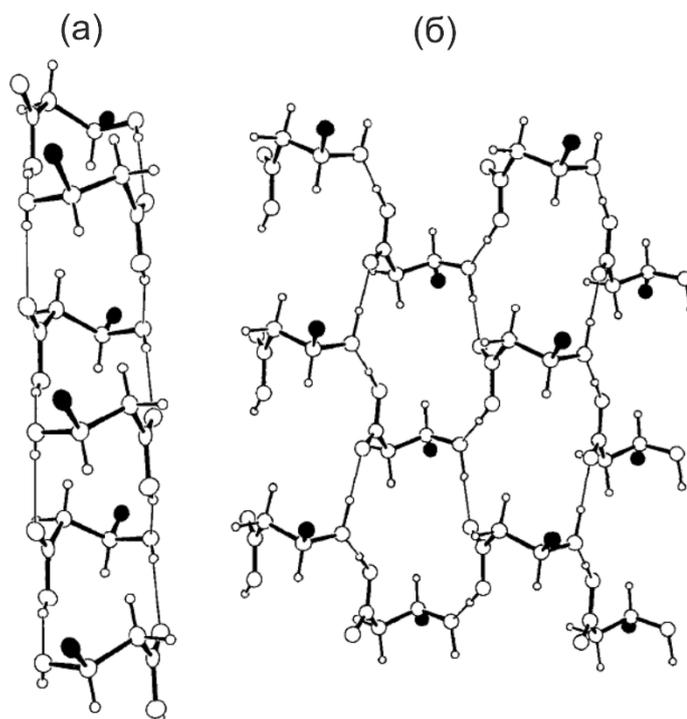


Рисунок 4. Водородсвязанные ассоциаты в кристаллах галогензамещенных 3-гидрокси-3-фенилпропионовых кислот: а) цепочка на примере рацемической *мета*-бромзамещенной кислоты; б) слой на примере незамещенной 3-гидрокси-3-фенилпропионовой кислоты. Фенильная группа заменена на С4 (закрашена черным) для ясности. Водородные связи $O-H\cdots O$ показаны тонкими линиями.

Авторы [113, 114] задались вопросом, какие структурные различия приводят к образованию либо рацемического соединения, либо конгломерата.

В рацемических кристаллах *мета*-хлор- и бромзамещенных кислот обнаружено электростатическое взаимодействие $C^{\delta+}\cdots O^{\delta-}$ между молекулами противоположной хиральности в параллельных водородсвязанных цепочках. Очевидно, что аналогичная упаковка с *пара*-замещенными фенильными группами приводит к неблагоприятным контактам. Это может указывать на то, почему рацемическое соединение не образуется при кристаллизации рацемических *пара*-замещенных кислот.

В структурах оптически активной и рацемической *пара*-фторзамещенной кислоты межмолекулярное взаимодействие $H\cdots F$ дополнительно связывает слои. Поскольку это взаимодействие не может существовать в незамещенной кислоте, оно может нести некоторые объяснения кристаллизации этой кислоты только в виде конгломерата.

В своих исследованиях кристаллических структур Ларсен и Марти [113, 114] пришли к выводу, что кристаллизация рацематов в виде рацемических соединений или

конгломератов может быть рационализирована только при учете слабых межмолекулярных взаимодействий.

Обобщая все обсуждённые выше литературные данные по вопросу кристаллизации хиральных органических соединений, можно отметить следующее. С одной стороны, в литературе отмечается важная роль температурных условий при кристаллизации органических хиральных соединений, способствующих образованию либо одной кристаллической модификации, либо другой. С другой стороны, ключом к пониманию образования той или иной фазы являются внутри- и межмолекулярные взаимодействия, которые в ряде случаев можно интерпретировать.

Система нековалентных взаимодействий, лежащая в основе кристаллизации, может быть очень сложной, включающей (а) внутримолекулярные контакты, способствующие конформационной стабилизации кристалла, (б) межмолекулярные контакты между растворителем и хиральным соединением и (в) супрамолекулярные контакты, способствующие образованию супрамолекулярных мотивов, влияющих на кристаллизацию [115]. Выяснение механизма, действующего на молекулярном уровне, очень важно для определения условий кристаллизации, которые имеют решающее значение при рациональной разработке процесса разделения путем кристаллизации. Тем не менее, хотя межмолекулярные взаимодействия можно в некоторой степени предсказать, они все еще полностью не объяснены в этой области. Аналогично, разработка и оптимизация процесса кристаллизации на основе понимания соответствующих равновесий и знания фазовой диаграммы и пределов метастабильности данной системы [116] все еще остаются довольно сложной задачей.

1.3. Межмолекулярные взаимодействия: сравнительная энергетика и геометрия

Существует целый ряд определений межмолекулярных взаимодействий. Одно из наиболее общих гласит, что межмолекулярные взаимодействия – это взаимодействия молекул между собой, не приводящие к образованию или разрыву новых химических связей [117].

1.3.1. Водородные связи

Водородные связи являются одним из наиболее важных межмолекулярных взаимодействий, участвующих в биохимических процессах [118]. Образование водородных связей основано на молекулярном распознавании комплементарных частей молекул, включая донорные и акцепторные группы, и молекулярной стереохимии. Это строго направленное взаимодействие широко используется в супрамолекулярной химии и инженерии кристаллов для получения новых (био)наноматериалов [119–122]. Будучи ответственными за геометрию отдельной молекулы, а также за взаимодействие в жидкостях и молекулярную упаковку в кристаллах, водородные связи важны в биологии, химических реакциях и материаловедении. По мере того, как в последнее десятилетие активизировались исследования в области инженерии кристаллов и прогнозирования кристаллической структуры, внимание к водородным связям возросло. Глубокое понимание стереохимии и относительной прочности водородных связей имеет важное значение при разработке новых молекул лекарств и супрамолекулярных материалов, а также при проектировании специфических кристаллических структур [123, 124].

Природа межмолекулярной водородной связи изучалась с самого начала ее открытия и продолжает привлекать значительное внимание и по сей день [125–128]. Простая электростатическая модель может объяснить слабые водородные связи, тогда как для сильных водородных связей необходимо учитывать ковалентный характер связи. Наиболее важными характеристиками водородной связи, которые необходимо исследовать, являются прочность, геометрия и направленность к молекуле акцептора.

Водородные связи в кристаллах отличаются большим химическим разнообразием и имеют разную энергию от 0.25 до 40 ккал/моль. Тем не менее, все водородные связи имеют некоторые общие черты. Необходимым геометрическим критерием водородной связи является предпочтение положительной направленности, то есть линейные углы должны быть статистически предпочтительнее изогнутых [129]. Тем не менее, было обнаружено, что слегка изогнутый угол водородной связи часто несколько более благоприятен в результате улучшенного общего взаимодействия между молекулой донора и молекулой акцептора [130].

Направленность выражается фиксированным углом водородной связи и является существенным признаком, который дифференцирует слабую водородную связь от ван-

дер-ваальсового и электростатического взаимодействия. Последнее определение IUPAC водородной связи включает направленность как ее ключевую особенность [59, 131]. Водородная связь всегда направленная, тогда как электростатические взаимодействия обычно не характеризуются направленностью [118, 132]. Направленность водородной связи определяется взаимной ориентацией донора и акцептора. Протон принимается областью молекулы с высокой электронной плотностью, поэтому предпочтительным направлением для протона является неподеленная электронная пара (НЭП) акцептора [133, 134].

Знание тонких закономерностей водородной связи с акцепторами кислорода может иметь потенциальное значение для инженерии супрамолекулярных кристаллов [135]. Самое первое исследование электронной плотности атомов кислорода, участвующих в различных типах водородных связей, было выполнено Оловссоном [136], который заявил, что экспериментальная деформационная плотность НЭП в группах C=O обычно распадается на две отдельные доли в направлениях, приблизительно ожидаемых для sp^2 -гибридизации. Основываясь на выводах Оловссона, Тейлор и др. [133, 137, 138] проанализировали водородные связи, проведя обзор 1509 кристаллических структур, депонированных в то время в Кембриджском Банке Структурных Данных (КБСД). Они использовали расстояния водородных связей, нормированные к средним расстояниям дифракции нейтронов, и заявили, что деформационная электронная плотность НЭП разделена на два отдельных максимума, и что большинство водородных связей, как правило, находятся вблизи плоскости НЭП под углом 12.84° выше и ниже плоскости. Однако эти исследования были ограничены меньшим числом структур по сравнению с имеющимися структурами в настоящем КБСД.

Водородные связи редко принимают оптимальную геометрию в конденсированных состояниях. Силы упаковки кристаллов могут легко сгибать, растягивать и сжимать их. Все эти искажения связаны с ослаблением взаимодействия (обычно всего на несколько десятых ккал/моль и лишь в редких случаях выше 1 ккал/моль). Распространенная ошибка – полагать, что в наборе водородных связей между химически идентичными группами самые короткие являются самыми прочными. В таком наборе самые прочные водородные связи – те, которые наиболее близки к оптимальной геометрии, тогда как самые короткие могут испытывать некоторое сжатие [132].

В настоящее время пристальное внимание уделяется не только базовым параметрам водородной связи (расстояния донор-акцептор, водород-акцептор), но и более тонким параметрам, связанным с взаимной ориентацией донорной и акцепторной групп. Установлено, что атом водорода принимается областью молекулы с высокой электронной плотностью, поэтому предпочтительным направлением для протона является НЭП акцептора [139, 133, 134]. Помимо этого, слегка изогнутый угол водородной связи $O-H\cdots O$ более выгоден в результате улучшения общего взаимодействия между молекулой донора и молекулой акцептора [130].

На рисунке 5 показаны дополнительные параметры водородной связи, обсуждаемые в современной литературе, точно характеризующие расположение донорного атома водорода относительно акцепторного атома кислорода. Для sp^2 -гибридизованных атомов кислорода НЭП расположены в плоскости $XYS=O$ (например, в карбонильных группах) [135]. Предпочтительная ориентация атома водорода гидроксильной группы – быть расположенным в плоскости НЭП атома кислорода ($\beta \approx 0^\circ$) и быть ориентированным в направлении одной из двух НЭП ($\alpha \approx \pm 60^\circ$).

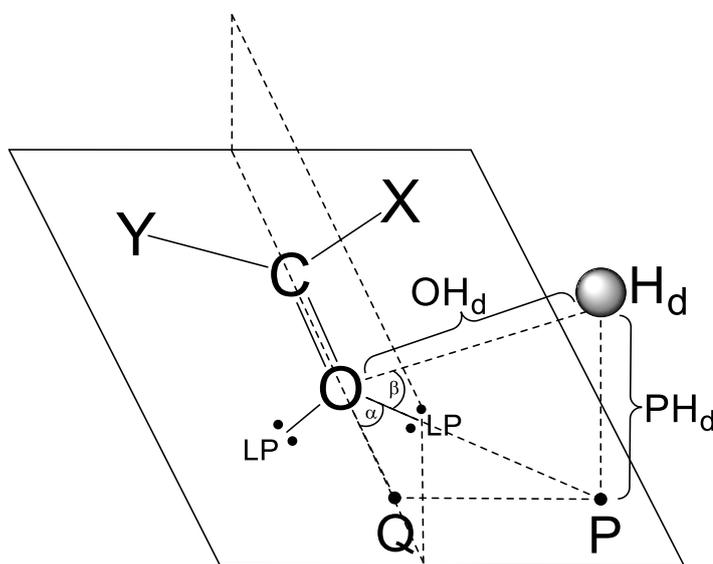


Рисунок 5. Дополнительные параметры водородной связи: углы α и β (P – проекция H_d на плоскость $XYS=O$, Q – проекция H_d на линию связи $C=O$).

1.3.2. Вторичные взаимодействия

Идея вторичного связывания появилась в химии задолго до того, как это явление было документально подтверждено многочисленными результатами РСА. Изучение механизмов реакций логически требовало допустить существование неких аттрактивных взаимодействий между молекулярными единицами, приводящих к их сближению, и в пределе превращающихся в химические связи. Эти взаимодействия явно не могут быть описаны в рамках классической теории химической связи. Тем не менее, они часто постулируются в переходном состоянии и обозначаются штриховыми линиями в его структурной формуле.

Длительное время те немногочисленные данные о межатомных расстояниях между атомами разных молекул в молекулярных кристаллах, укороченных по сравнению с суммами ван-дер-ваальсовых радиусов, либо рассматривались как артефакт, либо вовсе не комментировались. Однако по мере развития метода РСА и превращения его в повседневный инструмент химии стало очевидно, что существует некий новый тип межатомных взаимодействий, который нуждается в названии, определении и детальном исследовании. Этому особенно способствовало создание КБСД [140].

Термин «*вторичные взаимодействия*» был предложен Н.В. Алкоком для описания укороченных аттрактивных контактов, попадающих в диапазон расстояний между прочными ковалентными связями и ван-дер-ваальсовыми взаимодействиями [141].

Отличительная особенность вторичных взаимодействий состоит в том, что они реализуются между атомами с заполненными валентными электронными оболочками [142]. Важной характеристикой контактов такого типа является наличие специфической направленности: геометрия взаимодействующей системы $A-B \cdots C$ близка к линейной. Это позволяло предположить, что для данных взаимодействий помимо электростатического вклада также значительную роль играет и перенос заряда [142, 143].

В настоящее время ясно, что в органических соединениях существует огромное многообразие вторичных связей, ранее не принимавшихся в расчет, но приобретающих особый смысл в рамках супрамолекулярной химии, поскольку такие взаимодействия ответственны за самоорганизацию молекул, т.е. за их подстройку друг к другу. Именно роль слабых взаимодействий в формировании той или иной структуры исследуется в первую очередь в рамках концепции кристаллического дизайна [122, 142, 144–148].

1.3.2.1. Галоген···галогенные взаимодействия

Галоген···галогенные взаимодействия обеспечивают слабые, но при этом специфически направленные упаковочные мотивы, которые принимают участие в формировании супрамолекулярных ассоциатов в твердых телах [142, 149].

Анализ кристаллов, депонированных в КБСД, показал наличие контактов $C-X\cdots X-C$ с короче суммы ван-дер-ваальсовых радиусов для $X = F, Cl, Br$ и I и их наиболее вероятные ориентации (рисунок 6) [150].

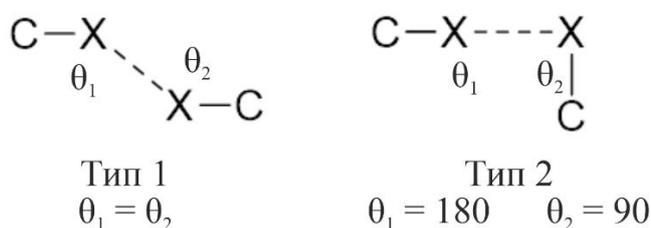


Рисунок 6. Типы галоген···галогенных взаимодействий.

Взаимодействия галогенов представляют собой класс взаимодействий Ван-дер-Ваальса, поскольку предполагается, что основа данного взаимодействия исходит от взаимодействий НЭП, хотя и с некоторыми особенностями, поскольку электростатический компонент тоже необходимо учитывать.

Предыдущие исследования продемонстрировали стабилизирующий и анизотропный характер взаимодействий галогена с галогеном ($X\cdots X$). Такая угловая ориентация может быть объяснена моделью, в которой вокруг каждого атома галогена существуют электронно-дефицитные и электронно-избыточные области распределения электронной плотности, которые создают притяжение связей между соседними атомами галогенов вдоль некоторых выгодных ориентаций.

1.3.2.2. Взаимодействия атомов галогенов с карбонильными группами

В последнее время начали обсуждаться перекрестные взаимодействия между карбонилами и атомами галогенов – так называемые «галогенные связи» [151–155]. Галогенные связи в молекулах могут быть определены как короткие взаимодействия $C-X\cdots O-Y$ (углерод связан с хлором, бромом или йодом, а связь $O-Y$ может быть

карбонильной, гидроксильной, карбоксилатной, или фосфатной группой), где расстояние $X \cdots O$ меньше или равно сумме соответствующих ван-дер-ваальсовых радиусов (3.27 Å для $Cl \cdots O$, 3.37 Å для $Br \cdots O$, и 3.50 Å для $I \cdots O$) (рисунок 7). В силу специфической геометрии и разнообразия взаимодействующих атомов, галогенные связи представляют интерес для кристаллической инженерии.

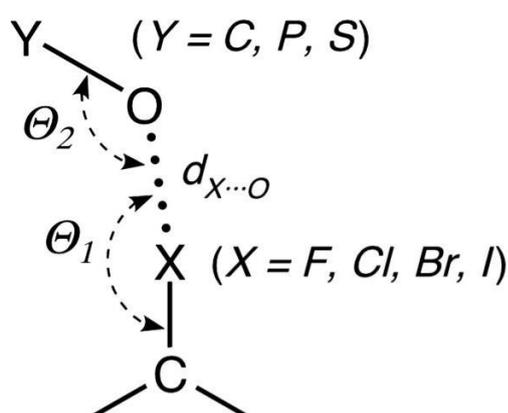


Рисунок 7. Схема коротких «галогенных связей» для различных кислородсодержащих функциональных групп.

1.3.2.3. $\pi \cdots \pi$ -Взаимодействия

В современной литературе активно обсуждаются взаимодействия с участием π -систем, при этом выделяют три вида возможной взаимной ориентации ароматических фрагментов (рисунок 8), среди которых параллельно-сдвинутое расположение соответствует максимальному $\pi \cdots \pi$ -взаимодействию [156].

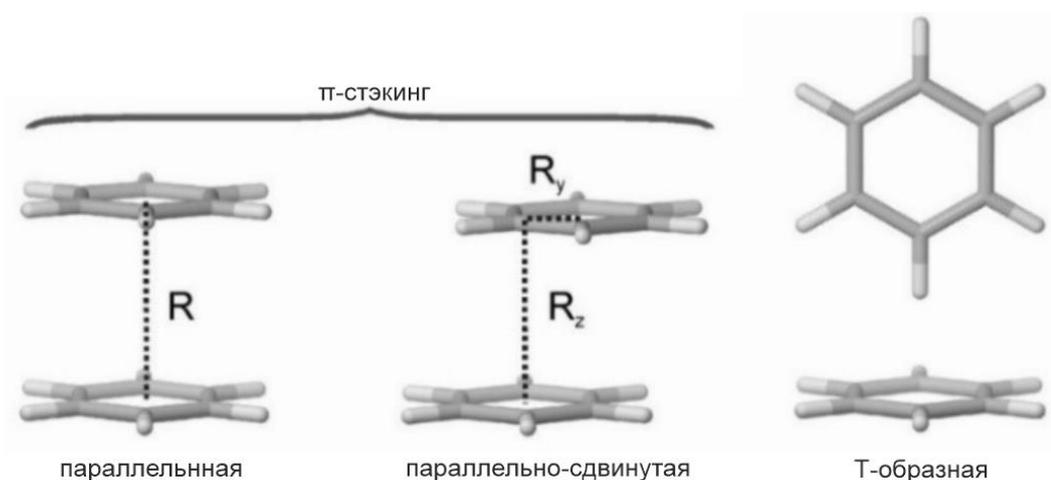


Рисунок 8. Виды $\pi \cdots \pi$ -взаимодействий ароматических фрагментов.

Шерил и его коллеги теоретически предсказали, что среди трех геометрий T-образная и параллельно-сдвинутая геометрия являются наиболее стабильными, тогда как параллельная геометрия менее предпочтительна в случае димеров бензола [157].

Сандерс и Хантерс объяснили $\pi \cdots \pi$ -взаимодействия с точки зрения квадрупольного момента с частичным отрицательным электростатическим потенциалом над обеими ароматическими гранями и частичным положительным электростатическим потенциалом на периферии для молекул бензольного типа [158]. Если к ароматическому кольцу присоединены сильные электроноакцепторные группы, происходит изменение поляризации, что приводит к квадрупольному моменту с частичным положительным электростатическим потенциалом над обеими ароматическими гранями и частичным отрицательным электростатическим потенциалом на периферии. Теперь, если одно такое электронодефицитное ароматическое кольцо оказывается вблизи богатого электронами ароматического кольца, между двумя противоположными квадрупольными моментами возникает электростатическое притяжение, и системы принимают параллельную («сэндвичевую») ориентацию. Однако, как отмечают Хантер и Сандерс, перенос заряда не является основообразующей π -стэкинга, а является следствием этого взаимодействия.

После того, как был реализован огромный потенциал $\pi \cdots \pi$ -взаимодействий, они стали применяться в самых разных областях, от материаловедения до молекулярной биологии.

1.4. Полиморфизм кристаллов органических соединений

1.4.1. Термин и история

Полиморфизм – способность вещества кристаллизоваться в различных кристаллических формах, является широко распространенным явлением в низкомолекулярных органических соединениях. Это явление имеет большое промышленное значение в химии, особенно в фармацевтике [159, 160].

Наблюдение одного и того же состава вещества, образующего различные кристаллические структуры, восходит к концу XVIII века, когда Клапрот обнаружил один и тот же химический состав CaCO_3 для кальцита и арагонита [161]. Однако первое использование термина полиморфизм было приписано Мичерлиху за серию наблюдений нескольких различных структур сложных арсенатных и фосфатных солей:

$\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O} / \text{NaH}_2\text{AsO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ и $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O} / \text{Na}_2\text{HASO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ [162]. Основные этапы исследований в области полиморфизма за последние 200 лет перечислены в таблице 1 [163].

Конец XIX века считается важной эпохой в истории полиморфизма. В 1891 году Леман выделил два типа полиморфных переходов: энантиотропные и монотропные [164]. В 1897 году Оствальд разработал теорию относительной термодинамической стабильности различных кристаллических модификаций соединения – так называемое правило ступеней Оствальда [165]. Это правило имеет диагностическую ценность, поскольку предсказывает очерёдность появления фаз в системе при кристаллизации от более высокоэнергетической к фазе, обладающей меньшей свободной энергией, поскольку первым всегда кристаллизуется продукт, имеющий наименьший энергетический барьер образования (кинетически контролируемая или метастабильная форма). Затем данная форма трансформируется в другую модификацию путём преодоления следующего по величине энергетического барьера, до тех пор, пока не образуется самая термодинамически стабильная фаза.

Интерес к полиморфизму продолжал расти в XX веке. В 1920-х годах Густав Тамман сформулировал ряд правил для понимания относительной термодинамической устойчивости полиморфов [166]. Эти правила помогают определить, относится ли полиморфная система к монотропной или энантиотропной категории. Позже правила были расширены Бюргером и Рамберггером, которые применили их к нескольким полиморфным системам [167, 168].

С появлением методов рентгеновской дифрактометрии в XX веке произошло быстрое понимание феномена полиморфизма. Основываясь на наблюдении полиморфизма нескольких органических соединений, МакКрон заявил в 1965 году, что «каждое соединение имеет разные полиморфные формы и что, как правило, число форм, известных для данного соединения, пропорционально времени и деньгам, потраченным на исследования этого соединения» [169], что, как представляется, по-прежнему справедливо. Подразумевается, что каждое соединение должно существовать в разных полиморфных формах, при условии, что стабильность полиморфов достигается применяемыми внешними экспериментальными условиями. Однако, напротив, оговорка к этим утверждениям заключается в том, что некоторые хорошо известные органические

соединения, например, бензойная кислота и нафталин, никогда не проявляли признаков полиморфизма, несмотря на неоднократные кристаллизации на протяжении многих лет.

Различные полиморфные формы патентоспособны в силу их новизны и пользы. Внезапное появление неизвестного полиморфа, приводящего к резким изменениям физико-химических свойств лекарственных веществ, может быть подтверждено известным примером ингибитора протеазы ВИЧ-1, ритонавира [170, 171]. До 1995 года была известна только одна форма (форма I), которая продавалась в виде перорального раствора или мягких желатиновых капсул. В начале 1998 года некоторые партии капсул ритонавира не прошли тест на растворение, поскольку выпала новая менее растворимая форма. Этот новый полиморф уменьшил биодоступность, что привело к выводу препарата с рынка в 1998 году.

Таблица 1. Важные этапы в исследовании полиморфизма за последние 200 лет.

1798	Клапрот установил, что кальцит и арагонит имеют одинаковый химический состав CaCO_3
1822	Мичерлих идентифицировал различные кристаллические формы дигидрофосфата/дигидроарсената натрия и гидрофосфата/гидроарсената натрия
1844	Амичи открыл поляризационный микроскоп для визуальной характеристики твердых тел
1876	Миллард рассмотрел геометрическую и структурную основы выращивания различных форм одного и того же вещества
1891	Леман наблюдал фазовые превращения в кристаллических формах
1897	Знаменитое «правило ступенчатых переходов» Оствальда об относительной устойчивости полиморфов
1906–1919	Полиморфизм органических кристаллов в пятитомной коллекции Грота
1926	Работа Таммана о термодинамической устойчивости и взаимосвязи полиморфов
1937	Изменения фундаментальных свойств в полиморфах Блума и Бюргера
1956–1969	Работа МакКрона по фармацевтическому и лекарственному полиморфизму
1973	Коррадини ввел термин конформационный полиморфизм
1998	Неожиданное появление стабильной, менее растворимой формы II ритонавира
2000– настоящее время	Несколько книг, монографий и обзоров по полиморфизму. Специальные выпуски журналов по кристаллизации, полиморфизму и его промышленному значению

1.4.2. Классификация полиморфов

Сравнительный анализ кристаллической структуры, установленной методом монокристалльного РСА, является основным инструментом для точной идентификации структурных различий в разных модификациях, в соответствии с которыми полиморфы могут быть классифицированы (рисунок 9).

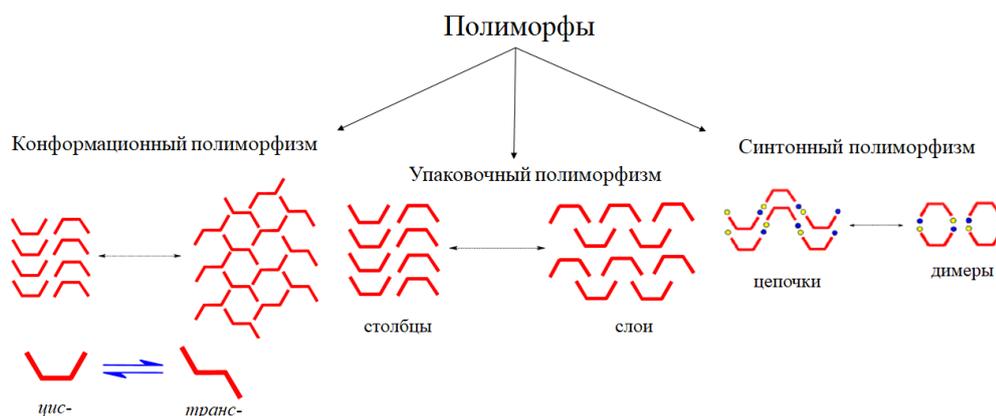


Рисунок 9. Классификация полиморфов по структурному признаку.

1.4.2.1. Конформационный полиморфизм

Конформационный полиморфизм – это существование разных конформеров одной и той же молекулы в различных полиморфных формах [172]. Он чаще наблюдается в молекулах с несколькими степенями свободы, так что различия в конформации возникают из-за одного или нескольких значительных отличий в торсионных углах. Конформационные полиморфы содержат четко различающиеся молекулярные конформации, которые обычно наблюдаются для молекул, имеющих гибкие фрагменты. Один из лучших репрезентативных примеров конформационного полиморфизма – [5-метил-2-[(2-нитрофенил)амино]-3-тиофенкарбонитрил (также известный как ROY). Для него методом монокристалльной рентгеновской дифрактометрии были охарактеризованы целых семь полиморфов, молекулы в кристаллах которых принимают существенно различные конформации (рисунок 10) [173]. Конформационные полиморфы обеспечивают идеальные системы для изучения отношений структура-свойство, поскольку число химических переменных уменьшается до нуля, а полиморфы различаются по своей молекулярной структуре из-за различий в кристаллической среде.

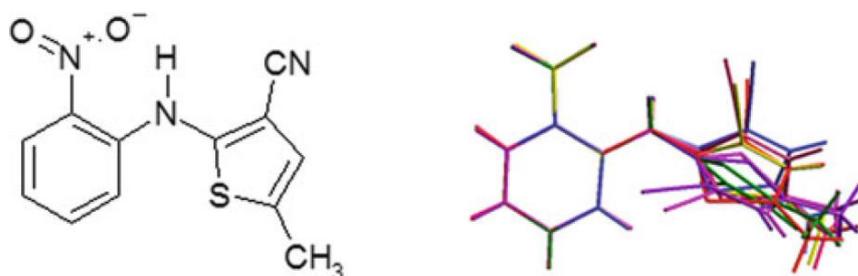


Рисунок 10. Пример конформационных полиморфов в молекулярном кристалле ROY.

1.4.2.2. Упаковочный полиморфизм

Упаковочные полиморфы содержат почти идентичные молекулярные конформации и различаются по своей кристаллической упаковке, то есть тому, как молекулы взаимодействуют и как они расположены в трехмерной структуре. Наиболее известной исторически первой парой упаковочных полиморфов является ромбическая и моноклинная формы лекарственной субстанции парацетамола [174, 175]. Хотя нет четкого различия между упаковочными полиморфами и другими классами полиморфов, первый более распространен для полностью жестких молекул или молекул со слабой конформационной гибкостью. В редких случаях упаковочный полиморфизм реализуется и для конформационно подвижных молекул. К одному из таких примеров относится молекула донепезила (рисунок 11). Авторам удалось получить и охарактеризовать новый метастабильный упаковочный полиморф донепезила, несмотря на высокую гибкость молекулы [176].

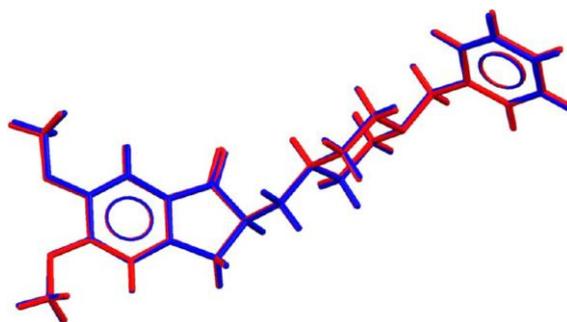


Рисунок 11. Наложенные молекулы двух полиморфных форм донепезила, показывающие, что конформации практически идентичны.

1.4.2.3. Синтонный или водородносвязанный полиморфизм

Синтонные полиморфы отличаются своими первичными мотивами водородных связей или синтонами. Полиморфы тетрелевой кислоты представляют классический пример в однокомпонентных кристаллах: α -форма содержит карбоксильный димерный синтон, β -форма содержит карбоксильный катемерный синтон [177]. Широко распространенное быстродействующее диуретическое средство фуросемид имеет три полиморфные модификации, которые могут быть отнесены к полиморфным синтонам (рисунок 12). В зависимости от того, какую конформацию принимает сульфоамидный фрагмент фуросемида, молекулы могут образовывать различные межмолекулярные водородные связи, и как следствие, формировать структурообразующие ленты разной геометрии [178].

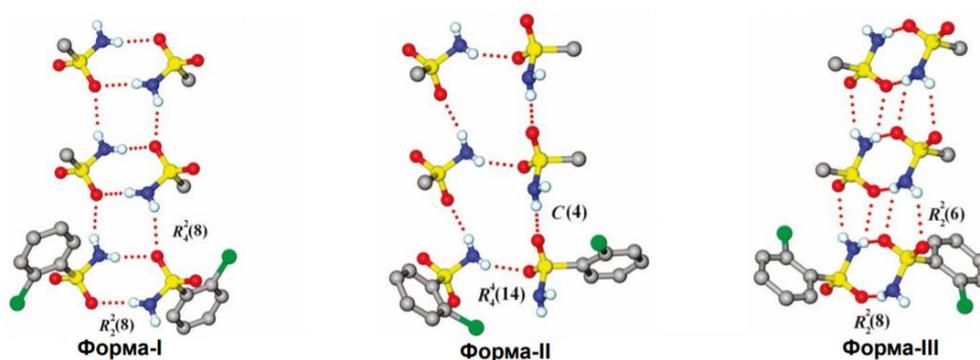


Рисунок 12. Различные структурные мотивы в трех полиморфных формах молекулы фуросемида. Основная часть молекулы фуросемида удалена для лучшего представления.

1.4.2.4. Таутомерный полиморфизм

Когда разные таутомеры соединения кристаллизуются в разных кристаллических формах, они называются таутомерными полиморфами. В общем, таутомерия возникает, когда конституциональные изомеры с различными связями между атомами водорода находятся в динамическом равновесии друг с другом. Таутомеры, которые преобразуются в растворе или в расплаве, считаются одним и тем же химическим соединением, и следовательно, их кристаллические формы можно классифицировать как полиморфы. В отличие от других ранее описанных классов полиморфов, таутомерные полиморфы

редки. Очень немногие примеры из них были зарегистрированы. Например, такие как 2-амино-3-гидрокси-6-фенилазопиридин [179], сульфасалазин [180, 181] содержат различные таутомеры в их полиморфных формах.

1.4.3. Термодинамические аспекты

Процессы зарождения и роста зависят от термодинамических свойств соединений и их полиморфных форм. Полиморф с самой низкой свободной энергией является наиболее стабильным полиморфом. Эта форма называется термодинамической формой и отличается от кинетической формы, которая характеризуется локальным минимумом энергии. Такой метастабильный полиморф нестабилен с термодинамической точки зрения, и имеет ограниченное время жизни, которое зависит от его скорости превращения в более стабильную форму и соответствующей необходимой энергии активации.

Разница в свободной энергии Гиббса, ΔG , определяет термодинамическую стабильность твердых тел и движущую силу для преобразования (при постоянном давлении и температуре) одной полиморфной формы во вторую. Свободная энергия Гиббса определяется как разница между разностью энтальпии и разницей энтропии как функции температуры, $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$. Разность энтальпий характеризует различия в решетке, а, следовательно, и энергию в структуре, разность энтропии связана с колебаниями решетки и беспорядком. Знак ΔG определяет относительную стабильность системы: если ΔG отрицателен, преобразование из одной формы в другую может происходить самопроизвольно, если ΔG равно 0, фазы находятся в равновесии, а для положительного ΔG без ввода энергии преобразование невозможно. Рассматривая три полиморфа α , β и γ , как показано на рисунке 13, γ -форма будет наиболее стабильной термодинамической фазой. При температуре T_t (температура перехода) два полиморфа α и β имеют одинаковую энергию и, следовательно, находятся в равновесии. При повышении температуры α -форма самопроизвольно превращается в β -форму. И наоборот, если мы имеем β -форму и находимся справа от точки перехода на рисунке 13, снижение температуры приведет к переходу от β - к α -форме. Когда пара полиморфных модификаций, таких как α и β , имеет температуру перехода ниже температуры плавления двух форм, эта пара называется энантиотропной. Однако если пара полиморфных модификаций, таких как α и γ (или β и γ), имеет одну форму, которая является более

стабильной при всех температурах ниже температуры плавления, эта пара называется монокрипной.

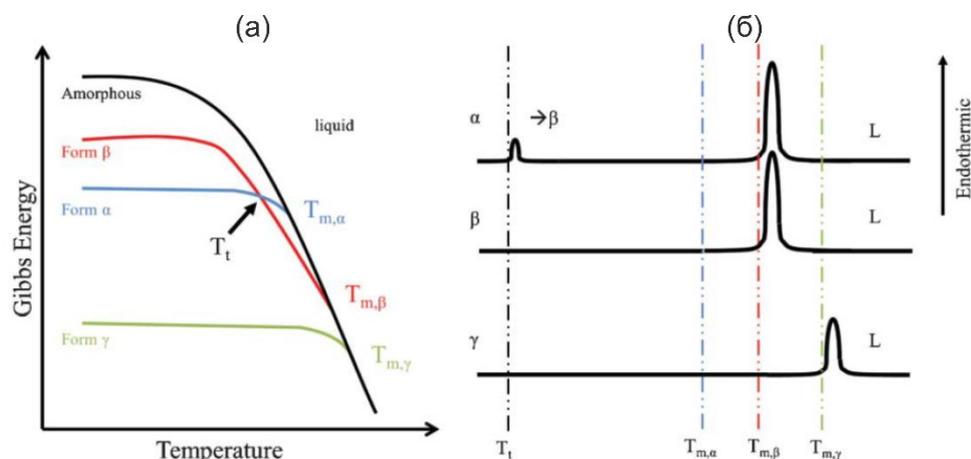


Рисунок 13. Диаграмма зависимости свободной энергии Гиббса от температуры для трех полиморфов (а). ДСК кривые трех полиморфных форм (б).

Чтобы определить, являются ли два полиморфа монокрипными или энантиотропными, можно использовать метод ДСК. Для приведенного выше примера измерение ДСК с α -фазой в качестве исходного соединения приведет к двум эндотермическим пикам: первый будет соответствовать переходу от α к β и даст температуру перехода, тогда как второй пик будет соответствовать плавлению β -формы. Напротив, начиная с β -формы, будет наблюдаться только один эндотермический пик, а именно плавление β . Наконец, если исходить из γ -формы (термодинамического полиморфа), мы также будем наблюдать только один пик – плавление γ , температура плавления которого будет выше, чем полученная ранее.

1.4.4. Методы получения полиморфов

Учитывая важность полиморфизма в фармацевтической промышленности, полиморфный скрининг является неотъемлемой частью процесса открытия и разработки лекарственных средств. В 1975 году Кунерт-Брандштаттер заявил, что «вероятно, каждое вещество потенциально полиморфно. Вопрос только в том, можно ли приспособить внешние условия таким образом, чтобы можно было реализовать полиморфизм» [182]. Обычно считается, что шансы найти новые полиморфы возрастают с увеличением

экспериментальных усилий. Успешное получение желаемого полиморфа зависит от выбора подходящего экспериментального метода. В настоящее время для этой цели используется широкий спектр методов.

Кристаллизация веществ из одного или смеси растворителей является наиболее распространенным методом полиморфного скрининга, потому что, как правило, дает частицы с желаемым размером, кристаллической формой и химической чистотой воспроизводимым образом. Выбор подходящих растворителей является сложной задачей. Гу и соавт. суммировали физико-химические свойства 96 растворителей, которые часто используются для полиморфного скрининга [183]. Растворители были разделены на 15 категорий с использованием кластерного статистического анализа, где параметры, такие как акцептор/донор водородной связи, полярность/диполярность, дипольный момент, диэлектрическая проницаемость и т.д., являлись переменными. Можно выбрать растворитель из каждой категории для первоначального полиморфного скрининга или смешивать растворители из разных категорий.

Кроме того, скорости нагревания и охлаждения, температура кристаллизации, скорость испарения, степень пересыщения, скорость перемешивания, рН среды являются переменными, которые могут влиять на процесс кристаллизации, и следовательно, на образование того или иного полиморфа.

Затравка является распространенным методом получения конкретной полиморфной формы при кристаллизации [184]. Когда используется затравка стабильной формы, общепринятое мнение состоит в том, что конечная полиморфная форма, полученная в процессе кристаллизации, обязательно будет такой же, как и полиморфная форма затравочного материала. Однако не следует забывать, что затравка может также способствовать кристаллизации некоторой нежелательной формы/другой полиморфной формы, когда затравка служит матрицей для перекрестного зародышеобразования или эпитаксиального роста.

В энантиотропной системе метастабильная форма при комнатной температуре может быть получена путем нагревания стабильной формы выше температуры перехода. В монотропной системе стабильную форму при комнатной температуре можно получить путем нагревания метастабильной формы при любой температуре. Скорость превращения может быть увеличена путем нагревания метастабильной формы при высокой температуре. Если исходить из устойчивой формы, то невозможно получить

метастабильную форму методом термической активации в монокрипной системе. Температуру перехода можно оценить, наблюдая события перехода во время измерений ДСК [185], вычисляя разницу свободной энергии Гиббса между полиморфами в температурных диапазонах с помощью прямого измерения теплоемкости [186] или путем суспендирования смесей полиморфов в доступных температурных условиях [187].

Индукцированное растворителем полиморфное превращение (solvent-mediated polymorphic transformation, или SMPT) является быстрым, простым и надежным методом получения стабильного полиморфа [187, 188, 189]. SMPT происходит посредством растворения метастабильной формы с последующим зародышеобразованием/ростом другой формы, которая является более стабильной, чем предыдущая форма. Термодинамическая движущая сила для SMPT – это разница в растворимости между полиморфами. Скорость перехода определяют кинетические факторы, включая разницу в растворимости между полиморфами в данном растворителе, скорость растворения метастабильной формы и скорость зарождения/роста стабильной формы.

1.4.5. Методы исследования полиморфов

Поскольку полиморфы представляют собой различные кристаллические структуры с разными физическими и химическими свойствами [190], то для получения максимально точной информации о полиморфных структурах могут быть использованы любые методы, которые позволяют измерять свойства твердого вещества. Изучение и описание кристаллических форм лучше всего достигается комбинированным использованием нескольких твердотельных методов, таких как термические методы, оптическая микроскопия с нагревательным столиком, дифракция рентгеновских лучей. Также для обнаружения и описания полиморфов предпочитают твердотельные спектроскопические методы, такие как ЯМР-спектроскопия, спектроскопия комбинационного рассеяния, ИК спектроскопия.

Методы дифракции рентгеновских лучей, такие как монокрипальная и порошковая рентгеновская дифрактометрия, являются бесценными методами для однозначного определения структуры полиморфа, поскольку каждый полиморф приводит к своей собственной дифракционной картине. Если монокрипаллы, подходящие для монокрипального РСА, трудно выращивать, то порошковая

дифрактометрия является наиболее надежным методом для различения полиморфов. Одним из дополнительных преимуществ метода дифракции является то, что эксперименты могут проводиться при различных температурах, давлениях и влажности для определения стабильности фазы, фазовых превращений, температуры перехода и состояний гидратации.

ДСК является одним из наиболее часто используемых методов для точного измерения теплового поведения полиморфов. Например, на термограмме ДСК эндотермы появляются для тепловых изменений, в которых поглощается тепло, таких как потеря растворителя, фазовые переходы или плавление. Экзотермы представляют собой процессы, такие как кристаллизация или химические реакции, при которых выделяется тепло. Площадь под кривой пропорциональна изменению температуры. Следовательно, данные, полученные из ДСК, такие как энтальпия плавления, фазовое превращение и поведение при плавлении, могут быть использованы для понимания термодинамических соотношений с применением правил Бюргера [168].

Использование микроскопа играет важную роль в характеристике полиморфов. Наблюдение морфологических различий с помощью микроскопа помогает более точно идентифицировать новые полиморфы. Микроскоп в сочетании с нагревательным столиком облегчает выявление фазовых превращений, монотропных и энантиотропных связей, кристаллической аморфной фазы, появления кинетических и термодинамических полиморфных модификаций, сублимации, плавления и химических реакций.

Поскольку полиморфы имеют различные твердотельные структуры, пространственное химическое окружение, по меньшей мере, нескольких атомов будет отличаться от одной структуры к другой. Поэтому такие методы, как ИК спектроскопия, спектроскопия комбинационного рассеяния и твердотельная ЯМР-спектроскопия, часто используются для характеристики полиморфов. Эти методы используются для выявления различий в конформации молекул и водородных связей в твердом состоянии. Основным преимуществом метода ИК спектроскопии является то, что его можно использовать для анализа целых таблеток и капсул без подготовки образца. Преимущество твердотельного ЯМР заключается в том, что он обеспечивает ценную кристаллографическую информацию, такую как количество кристаллографически независимых молекул в кристаллической структуре, благодаря удвоенным пикам для одного и того же атома углерода.

1.5. Диастереоморфизм хиральных соединений

Кристаллизация хиральных соединений интересна тем, что может приводить как к образованию стереохимически разных типов кристаллов, так и к формированию различных полиморфных модификаций внутри каждого из них. Для ряда хиральных веществ возможна такая ситуация: рацемат существует как рацемическое соединение при одном условии, а как конгломерат при другом наборе условий, кроме того, посредством разделения рацемической смеси, либо в результате энантиоселективного синтеза могут быть получены гомохиральные образцы чистых энантиомеров. Кристаллографическое отношение гомохиральных кристаллов к рацемическим не является полиморфным, поскольку составы жидкой и паровой фаз для таких кристаллов различны. В литературе такое отношение рассматривается как *диастереоморфное*. Согласно определению ИЮПАК, «диастереоморфизм» – это отношение между объектами или моделями, аналогичное отношению между диастереомерными молекулярными объектами [191]. Мы будем рассматривать поведение хиральных соединений, которые существуют как в виде рацемического соединения, так и в виде конгломерата, как *диастереоморфизм*, а образующиеся кристаллы будем называть *диастереоморфами* (гомо/гетерохиральные пары).

Как и в большинстве органических соединений, полиморфизм распространен и в хиральных молекулах. Однако обнаружено, что хиральные молекулы менее подвержены полиморфизму, чем их ахиральные аналоги [192]. Крайне важно провести скрининг всех возможных полиморфов рацемата и энантиомеров с последующим определением относительной стабильности рацемического соединения и конгломератов.

Авторами статьи [193] были детально исследованы кристаллические структуры рацемической и гомохиральных форм 3-метил-3-фенилпирролидин-2,5-диона **I**. Две гомохиральные полиморфные модификации значительно отличались по кристаллической структуре, ИК спектрам и точкам плавления от рацемической формы. Гомохиральные формы соединения имеют более высокую плотность, чем соответствующее рацемическое соединение, что противоречит правилу Уоллаха [194] и указывает на то, что в этом случае гомохиральные формы более стабильны, чем рацемическая.

Энантиомеры образуют два разных полиморфа при кристаллизации из разных растворителей. Кристаллизация из $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1) дает моноклинную форму (**Im**,

пространственная группа $P2_1$), а кристаллизация из гексана/ацетона (2:1) дает ромбическую форму (**Io**, пространственная группа $P2_12_12_1$). Рацемическое соединение (*rac*-**I**) кристаллизуется из гексана/ацетона и ацетона/водного раствора в моноклинной centrosymmetric пространственной группе $P2_1/c$ с двумя кристаллографически независимыми молекулами.

Молекулы как в энантиомерах **Im** и **Io**, так и в рацемическом соединении *rac*-**I** связаны межмолекулярными водородными связями N1–H1···O2 в одномерные зигзагообразные цепочки, идущие в направлении b и a соответственно (рисунок 14). Сукцинимидные кольца внутри цепочек почти копланарны. Тем не менее, несмотря на очевидное сходство этих цепочек, между ними существует поразительное различие, а именно: *анти* (в энантиочистых соединениях), и *син* (в рацемическом соединении) взаимное расположение фенильных заместителей относительно плоскости сукцинимидного кольца.

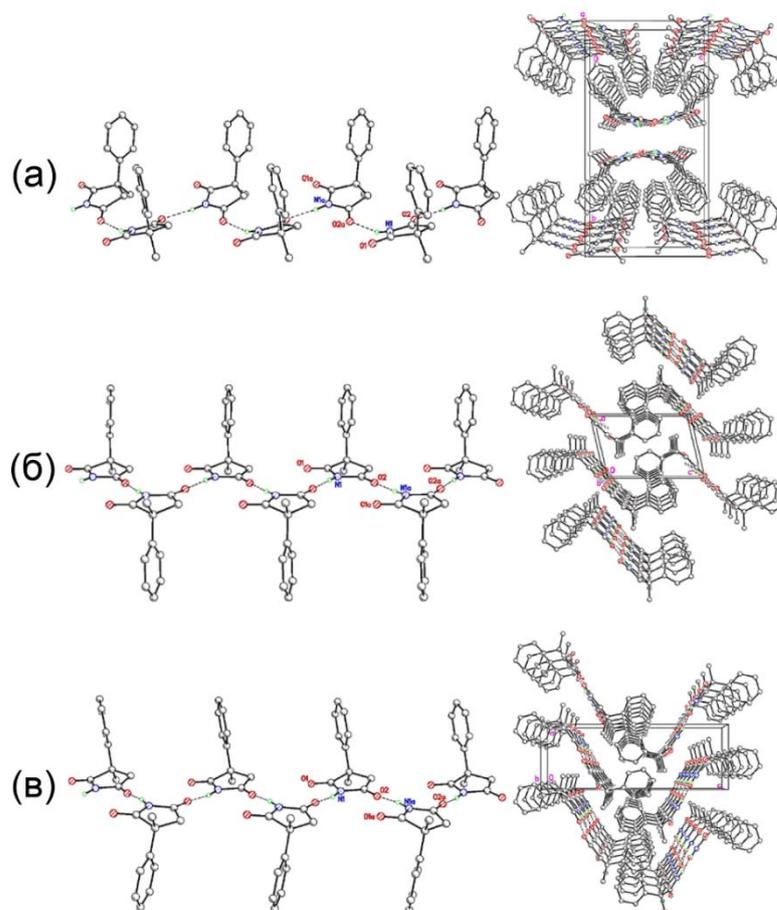


Рисунок 14. Бесконечные водородсвязанные цепочки (слева) и их кристаллическая упаковка (справа) в (а) *rac*-**I**, (б) (*R*)-**Im** и (в) (*R*)-**Io**. Пунктирные линии обозначают межмолекулярные водородные связи N–H···O.

Наложение геометрии молекул в составе гомохиральных полиморфов показывает близкое молекулярное сходство (рисунок 15). Кристаллические структуры гомохиральных полиморфов характеризуются различной упаковкой водородносвязанных цепочек. В орторомбической форме **Io** водородносвязанные цепочки упаковываются без изменения конформаций относительно друг друга (рисунок 14в), в то время как в моноклинной форме **Im** эти цепочки упаковываются с поворотом на 180 градусов вдоль оси *c* (рисунок 14б).

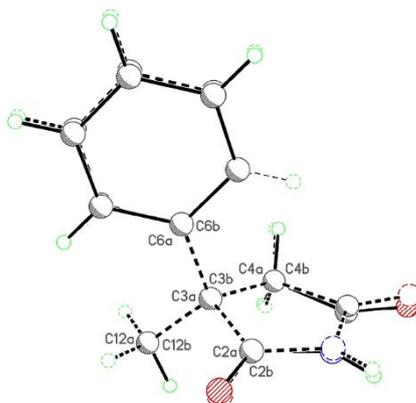


Рисунок 15. Наложение геометрии молекул в составе гомохиральных полиморфов (*R*)-I.

2,3:6,7-дибензобикакло[3.3.1]нона-2,6-диен-4,8-дион способен образовывать либо рацемическое соединение **Па**, либо конгломерат **Пб** того же состава в зависимости от условий кристаллизации (схема 5) [96]. Кристаллы рацемического соединения были получены при температуре ниже 90 °С (пространственная группа $P\bar{1}$), тогда как при температуре выше 100 °С образовывался конгломерат (пространственная группа $P2_12_12_1$).

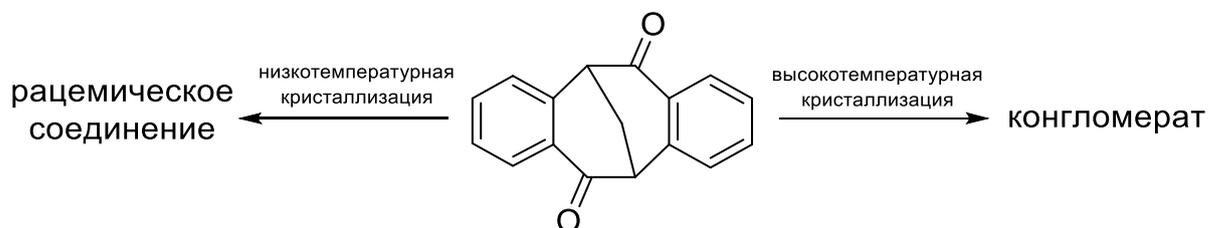


Схема 5. Структурная формула 2,3:6,7-дибензобикакло[3.3.1]нона-2,6-диен-4,8-диона.

Кристаллические структуры как рацемического соединения, так и конгломерата содержат два типа вторичных взаимодействий: контакты $C-H \cdots (\pi\text{-система})$ и $C-H \cdots O$.

Несмотря на то, что $C-H\cdots O$ контакты являются слабыми в кристаллах обоих типов, в гомохиральном кристалле **IIb** соответствующие расстояния $C\cdots O$ немного короче, что можно истолковать как усиление взаимодействия $C-H\cdots O$ в данном кристалле. Роль этих контактов в двух типах кристаллов также различна. Действительно, в хиральном кристалле посредством контактов $C-H\cdots O$ формируются гофрированные слои (рисунок 16а), тогда как в рацемическом кристалле за счёт них молекулы объединяются в тетрамеры, состоящие из двух независимых молекул (рисунок 16б).

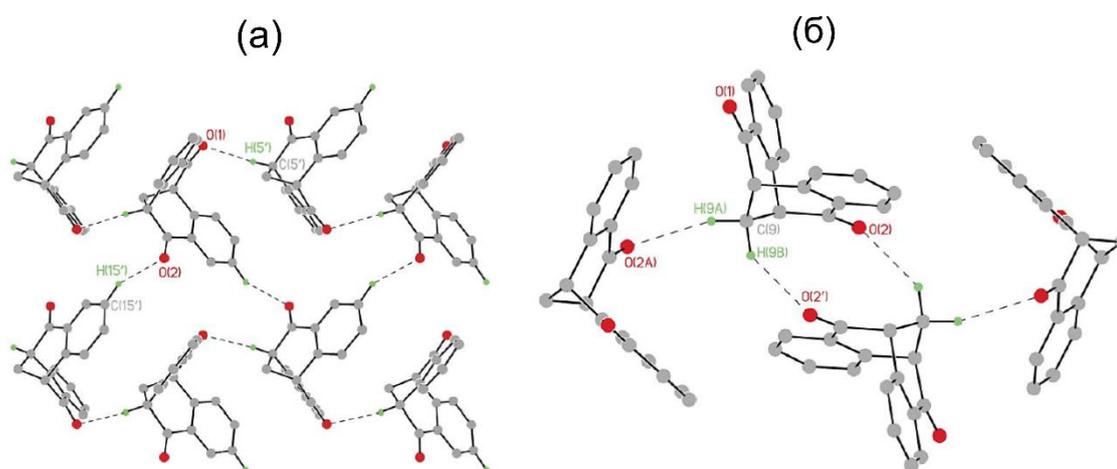


Рисунок 16. $C-H\cdots O$ связанные слои в гомохиральном кристалле **IIb** (а); $C-H\cdots O$ тетрамеры в гетерохиральном кристалле **IIa** (б).

Что касается взаимодействия $C-H\cdots(\pi\text{-система})$, то в отличие от связей $C-H\cdots O$ они были обнаружены только в гомохиральном кристалле **IIb**. Эти контакты собирают молекулы в спираль, направленную вдоль кристаллографической оси $0c$ (рисунок 17).

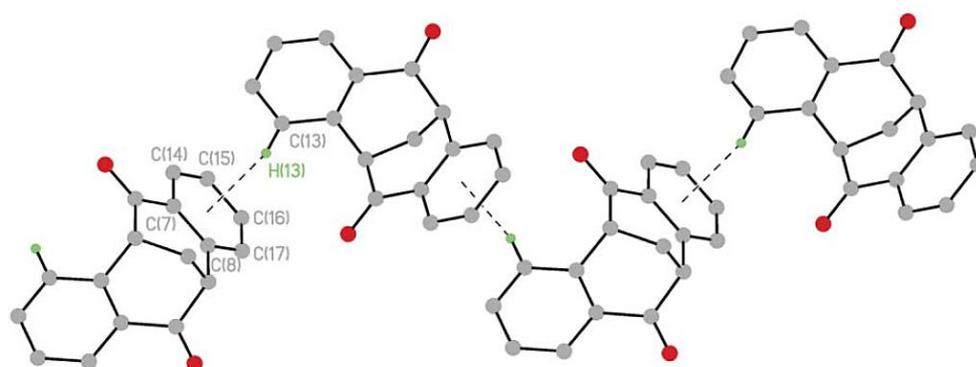


Рисунок 17. $C-H\cdots\pi$ связанные спирали в кристалле **IIb**.

Согласно Наэмуре и др. [195], температура плавления энантимерно чистого **II** была намного выше, чем у его рацемического соединения ($\Delta 46\text{ }^\circ\text{C}$). Поскольку плотности **IIa** и **IIb** равны, можно ожидать, что наблюдаемая разница в температуре плавления является результатом слабых взаимодействий, отвечающих за разницу в стабильности рацемического соединения и конгломерата.

Для дипрофиллина (DPL) было обнаружено редкое явление двойного полиморфизма (рисунок 18). Как для рацемического соединения, так и для чистых энантимеров были найдены по две полиморфные модификации [196].

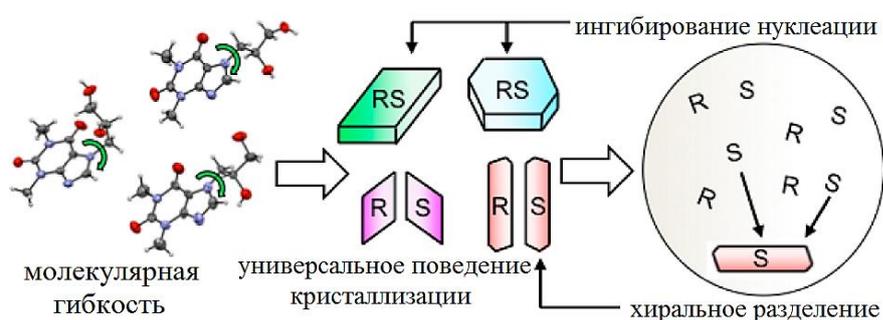


Рисунок 18. Поведение DPL при кристаллизации.

Наиболее распространенной и доступной является стабильная форма **RI**, плавящаяся при $159.9\text{ }^\circ\text{C}$. Перекристаллизация из переохлажденного расплава при $90\text{ }^\circ\text{C}$ приводит ко второму полиморфу рацемического соединения, **RII** (т.пл. $148.1\text{ }^\circ\text{C}$). Эта форма термодинамически менее стабильна, чем **RI**, но демонстрирует довольно высокую кинетическую стабильность, позволяющую обрабатывать ее и хранить в течение многих месяцев. Перекристаллизация энантиоочистого DPL из обычно используемых растворителей (спирты, кетоны, сложные эфиры, толуол, аполярные апротонные растворители) дает небольшие игольчатые кристаллы стабильной формы **EI** (т.пл. $164.4\text{ }^\circ\text{C}$). Метастабильная форма **EII** (т.пл. $120.8\text{ }^\circ\text{C}$) энантиоочистого DPL может быть получена путем выдерживания переохлажденного расплава в течение примерно 100 минут при $90\text{ }^\circ\text{C}$. **EII** вырастает в сферические скопления кристаллов, образовавшихся из затравки, он кинетически менее стабилен, чем **RII**, и подвергается постепенному и необратимому переходу в **EI** в течение примерно 20 минут после его приготовления.

Молекулярная геометрия фрагмента теофиллина в трех кристаллических структурах **EI**, **RI** и **RII** хорошо согласуется с геометрией теофиллина. Поэтому здесь

обсуждается только конформационные особенности заместителя пропандиола, мотивы межмолекулярного взаимодействия и молекулярные упаковки трех структур DPL. Анализ кристаллической структуры показал, что ориентация пропандиольного заместителя в конформерах одного и того же (*S*)-энантиомера в трех структурах отличается друг от друга. Эта конформационная изменчивость тесно связана с наиболее сильными межмолекулярными контактами, так как пропандиоловый фрагмент молекулы DPL содержит два донора водородной связи.

Две стабильные кристаллические формы **EI** и **RI** состоят из укладок слоев, образованных водородосвязанными молекулами DPL. В кристаллических структурах слои удерживаются вместе с помощью ван-дер-ваальсовых, C–H···O контактов и π -стэкинговых взаимодействий между теофиллиновыми фрагментами (рисунок 19а, б).

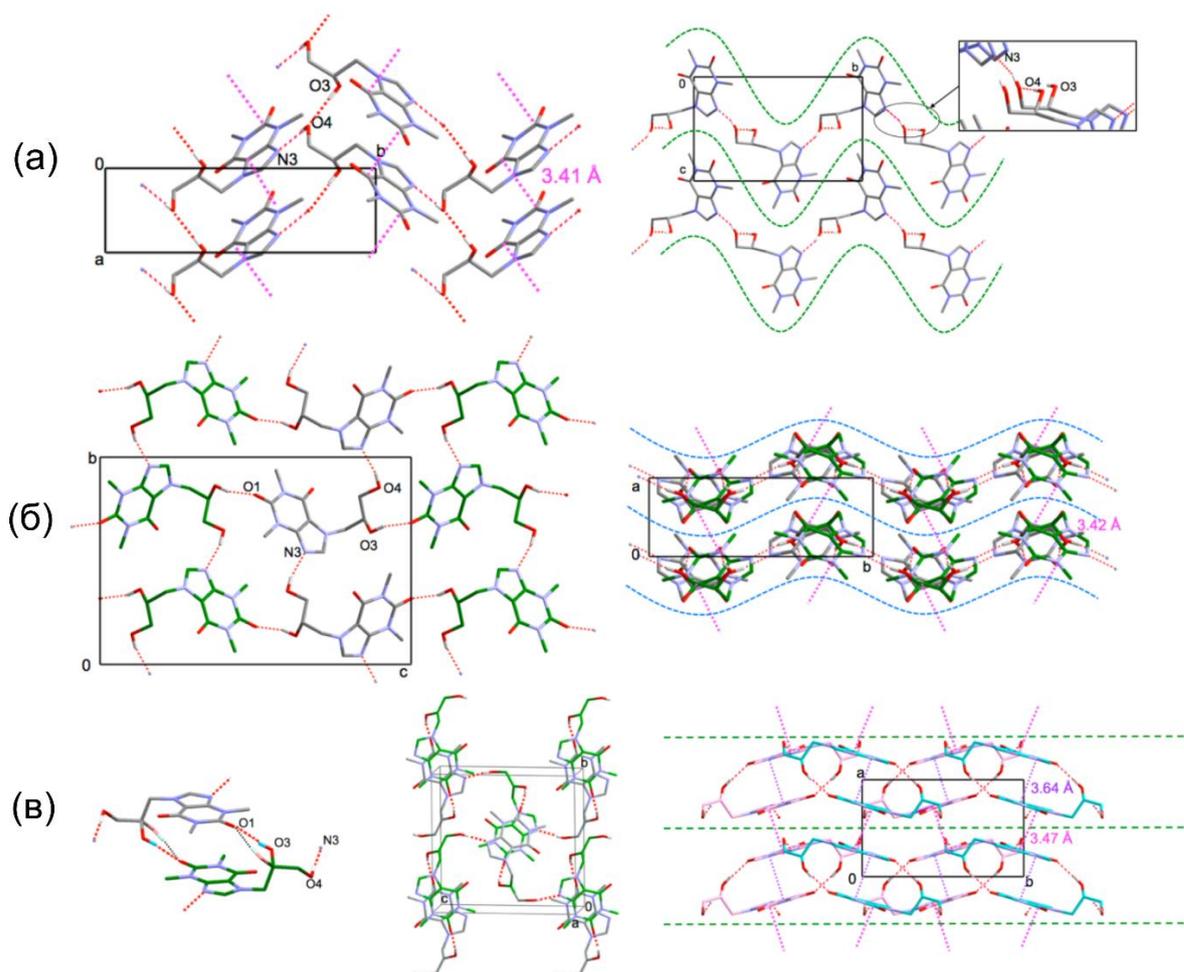


Рисунок 19. Проекция кристаллической структуры: а) формы **EI**; б) формы **RI**; в) формы **RII**. Энантиомеры (*S*)- и (*R*)-DPL представлены серым и зеленым атомами углерода соответственно. Классические водородные связи показаны в виде красных пунктирных линий, π -стэкинг – в виде фиолетовых пунктирных линий.

Кристаллическая структура **RII** состоит из бимолекулярных слоев, образованных centrosymmetric димерами. Две гетерохиральные молекулы DPL связаны водородной связью «голова к хвосту». Каждый димер соединен посредством (O4–H4···N3) водородных связей с четырьмя соседними димерами одного и того же слоя. Упаковка этих слоев стабилизируется как слабыми водородными связями, так и π -стэкингом между теофиллиновыми фрагментами (рисунок 19в).

Кристаллизация хиральных соединений продолжает оставаться на пике актуальности более полутора столетий, о чём свидетельствует представленный литературный обзор. Также он позволяет сформулировать эффективный алгоритм исследования гомо- и гетерохирального распознавания в сравнении. Во-первых, для соединения необходимо выполнить тщательный скрининг на предмет наличия всех возможных кристаллических фаз, чтобы не ограничиваться рассмотрением только первой наиболее легко кристаллизующейся фазы. Во-вторых, провести анализ всех реализующихся в каждой фазе взаимодействий, в-третьих, обратить особое внимание на пары «рацемическое соединение – рацемический конгломерат».

Резюмируя вышесказанное: сравнительный анализ межмолекулярных взаимодействий в парах «рацемическое соединение – рацемический конгломерат» – самый действенный способ понять движущие силы спонтанного разделения.

2. ГЛАВА 2. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве основных объектов исследования были выбраны производные 5-гидрокси-3-пирролин-2-она (схема 6). Все исследованные соединения обладают одним хиральным центром, исходные вещества в реакцию всегда вводились в виде рацемата, поэтому в каждом синтезе ожидалось образование рацемической смеси продуктов.

Образцы предоставлены рабочей группой к.х.н., доцента Курбангалиевой А.Р. Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского федерального университета г. Казани.

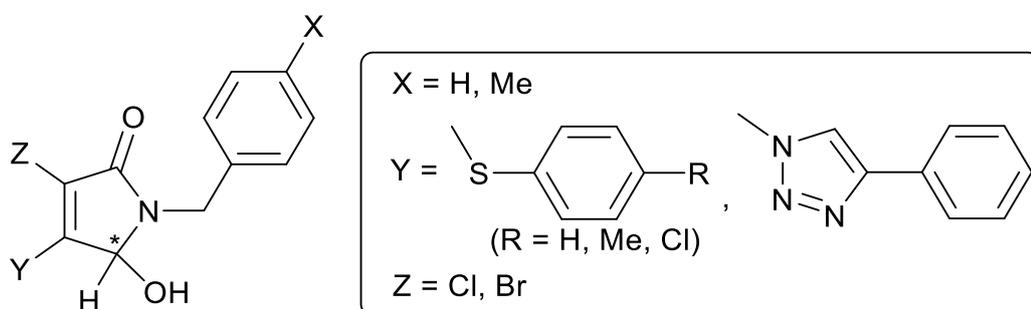


Схема 6. Структурные формулы исследованных соединений.

Интерес к химии ненасыщенных γ -лактамов связан с их распространенностью в природе, синтетическими возможностями и широким применением в медицине и сельском хозяйстве благодаря огромному спектру проявляемой ими биологической активности. Среди соединений пирролинонового ряда обнаружены вещества, обладающие противомикробным, противовирусным, противовоспалительным, обезболивающим и противоопухолевым действием [197–200]. Наиболее яркими примерами биологически активных препаратов на основе 3-пирролин-2-онов, используемых в медицине, являются иммунодепрессант микролин *A8* и *B9*, противоопухолевый препарат *Jatropham* и ингибитор скопления тромбоцитов *PI-091*. 3-Пирролин-2-оны также играют важную роль в синтезе биологически активных веществ, не содержащих лактамный цикл, включая различные алкалоиды и необычные γ -аминокислоты, таких как статины и его аналоги [197].

Мы исследовали каждое соединение на предмет многообразия кристаллических фаз, условия существования каждой из них, возможности их взаимного перехода.

Каждую фазу исследовали доступным набором физико-химических методов: монокристалльный РСА, порошковая дифрактометрия, ДСК, ИК спектроскопия.

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

Вначале была исследована серия серосодержащих 5-гидрокси-3-пирролин-2-онов. Отметим, что атом углерода C5 является единственным асимметрическим центром в молекулах, все образцы получены кристаллизацией из рацемических растворов.

2.1.1. Соединения 1-4: «энантиофильная» серия

Начнём рассмотрение кристаллических структур с тех образцов, для которых нами не зафиксировано явление спонтанного разделения энантиомеров – пользуясь терминологией, предложенной Амабилино и Перес-Гарсия (см. раздел 1.2), «энантиофильных» образцов.

2.1.1.1. Упаковочные полиморфы соединения 1

Методом монокристалльного РСА мы исследовали кристаллы двух полиморфных модификаций **1a** и **1b**, выбранных нами 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) (схема 7) в бензоле [201]. Кристаллы обеих модификаций имели похожий габитус и представляли собой призматические бесцветные кристаллы.

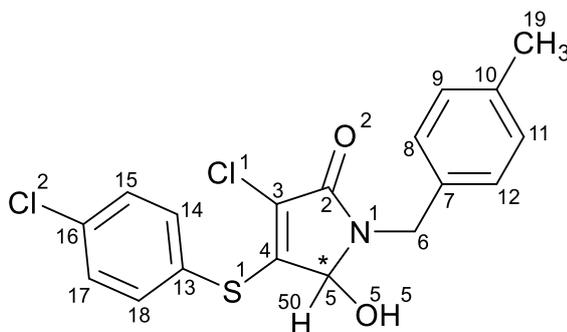


Схема 7. Структурная формула соединения *rac*-**1**. Здесь и далее (схемы 8-13) представлены нумерации атомов, используемые для РСА.

Структура кристалла **1a** расшифрована в моноклинной пространственной группе $P2_1/c$, кристалл **1b** принадлежит к триклинной кристаллографической системе, пространственная группа $P\bar{1}$. В обоих случаях асимметрическая часть ячейки представлена единственной молекулой ($Z' = 1$), а рацемический состав элементарной ячейки обеспечивается инверсионной симметрией. Общая конформация молекул в обеих модификациях может быть определена как цисоидная: *para*-хлорфенильный и 4-метилбензильный заместители расположены с одной стороны плоскости гетероцикла (рисунок 20). Атом водорода гидроксильной группы H5, участвующий в формировании супрамолекулярного мотива кристаллов, направлен в противоположную сторону от атома H50.

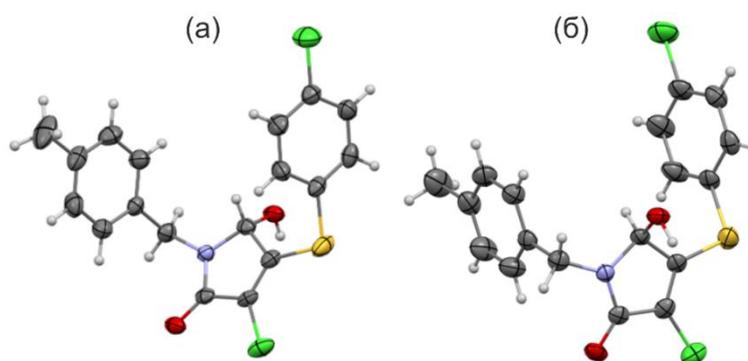


Рисунок 20. Геометрия молекулы **1** в кристаллах **1a** (а) и **1b** (б). Эллипсоиды анизотропных смещений показаны при 30% вероятности. Продемонстрированы молекулы с (*R*)-конфигурацией атома C5.

Конформационная подвижность молекулы **1** в кристаллах **1a** и **1b** может быть описана с помощью четырёх независимых торсионных углов, указанных в таблице 2. Их сравнительный анализ показывает практически одинаковый разворот ароматического цикла при атоме серы S1 и несколько разный разворот кольца при атоме азота N1 (торсионные углы различаются до 15°).

Таблица 2. Избранные торсионные углы молекулы **1** в кристаллах полиморфов **1a** и **1b** по данным монокристалльного РСА. Значения углов приведены для молекулы с (*R*)-конфигурацией атома С5.

Торсионный угол τ , °	1a	1b
N1–C6–C7–C8	–82.4(4)	–68.3(6)
C5–N1–C6–C7	–78.2(4)	–72.8(5)
C4–S1–C13–C14	58.7(4)	63.4(5)
C3–C4–S1–C13	–148.9(3)	–152.6(4)

Несмотря на различие в симметрии кристаллов **1a** и **1b**, в молекулярной упаковке обеих форм может быть выявлен аналогичный супрамолекулярный ассоциат, а именно, centrosymmetric гетерохиральный димер (рисунок 21), образованный посредством классической водородной O5–H5···O2' связи между гидроксильной и карбонильной функциональными группами. Параметры водородной связи близки и указаны в таблице 3.

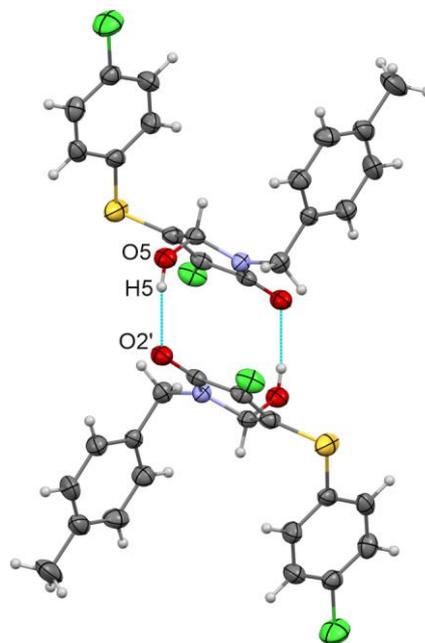


Рисунок 21. Димер молекул **1** в кристалле на примере моноклинной модификации **1a** (геометрия димера в кристалле **1b** аналогична).

Таблица 3. Параметры водородных связей O5–H5···O2' в кристаллах **1a** и **1b** по данным монокристалльного РСА.

Полиморф	Расстояние O5–H5, Å	Расстояние H5···O2', Å	Расстояние O5···O2', Å	∠O5–H5···O2', °	Операция симметрии
1a	0.816(10)	2.012(13)	2.816(4)	168(4)	1–x, –y, 1–z
1b	0.821(10)	2.04(2)	2.831(5)	161(6)	1–x, 1–y, 2–z

На основании вышеописанного, а именно ввиду близости конформаций и аналогичности кристаллоформирующего супрамолекулярного мотива, можно заключить, что кристаллы **1a** и **1b** представляют собой пару упаковочных полиморфных модификаций (см. раздел 1.4.2.2).

Анализ упаковки молекул **1** позволяет наблюдать следующие закономерности супрамолекулярной организации кристаллов двух упаковочных полиморфов **1a** и **1b**. Водородносвязанные димеры образуют цепи посредством межмолекулярного взаимодействия между атомом хлора C11 и атомом кислорода гидроксильной группы O5, реализующиеся вдоль кратчайшего параметра ячейки – оси *0b* в кристалле **1a** и оси *0a* в кристалле **1b** (рисунок 22, таблица 4). В настоящее время взаимодействия такого типа, т.е. между атомом кислорода гидроксильной, карбонильной или карбоксильной группы и атомом галогена или между парой атомов галогена, активно обсуждаются и исследуются (см. разделы 1.3.2.1 и 1.3.2.2). Следует отметить, что только в случае полиморфа **1a** есть дополнительное взаимодействие внутри этой цепи: сближение атома O5 с метиленовым протоном H6В 4-метилбензильного фрагмента на 2.69 Å между молекулами, связанными операцией симметрии (1–x, 1–y, 1–z). Аналогичное межатомное расстояние в кристалле **1b** существенно длиннее, что может быть связано с различием в торсионном угле N1–C6–C7–C8. Благодаря слабым и дисперсионным взаимодействиям вышеописанные цепи образуют аналогичные между собой 2D слои.

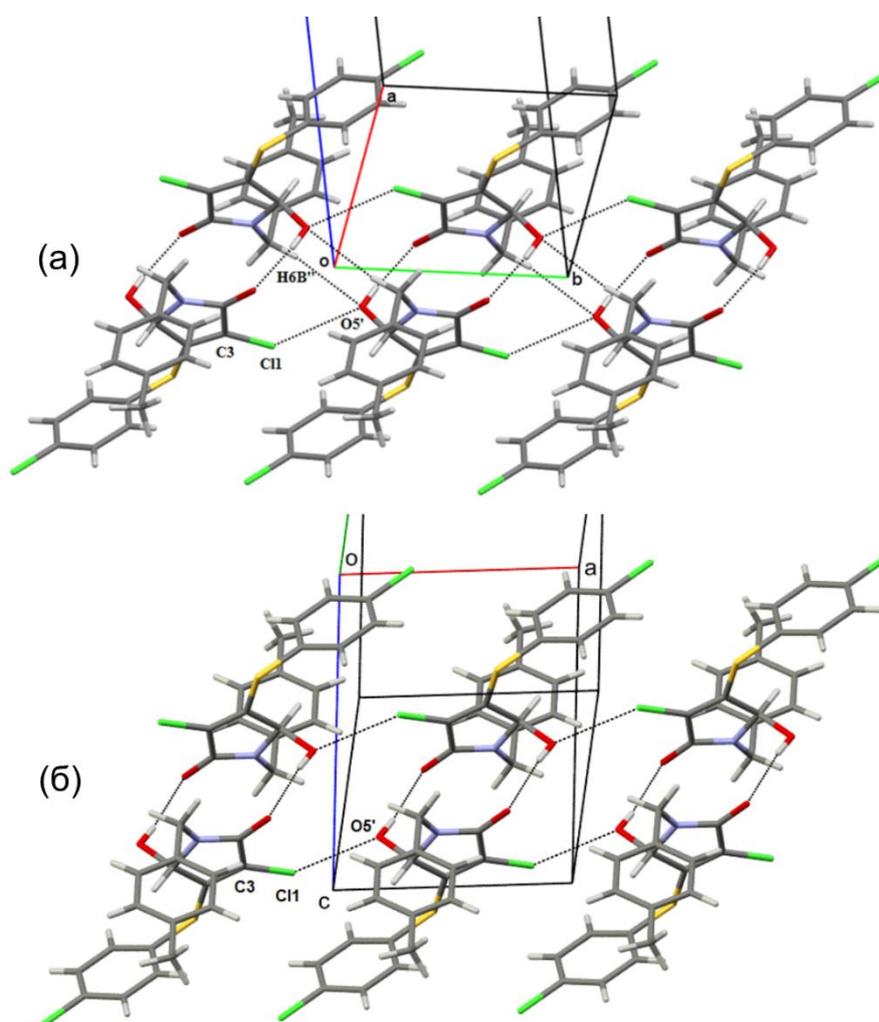


Рисунок 22. Фрагмент упаковки молекул **1** в кристаллах **1a** (а) и **1b** (б): водородсвязанные димеры, связанные посредством $C11 \cdots O5'$ взаимодействий в цепи, ориентированные вдоль кратчайшего параметра ячейки.

Таблица 4. Параметры галогенных связей в кристаллах **1a** и **1b** по данным монокристалльного РСА.

Полиморф	Расстояние $C11 \cdots O5'$, Å	$\angle C3-C11 \cdots O5'$, °	$\angle C11 \cdots O5'-C5'$, °	Операция симметрии
1a	3.238(4)	141.99(14)	100.3(2)	$x, y-1, z$
1b	3.126(4)	151.43(18)	106.6(3)	$x-1, y, z$

Существенная разница в упаковке полиморфов обнаруживается только при переходе на 3D уровень. Как видно из рисунка 23, в кристалле моноклинной модификации **1a** соседние слои стыкуются «паркетным» способом, тогда как в триклинных кристаллах **1b** аналогичные слои параллельны друг другу. Плотность

упаковки в двух полиморфах практически идентична и составляет 66.4% и 66.1% для **1a** и **1b** соответственно.

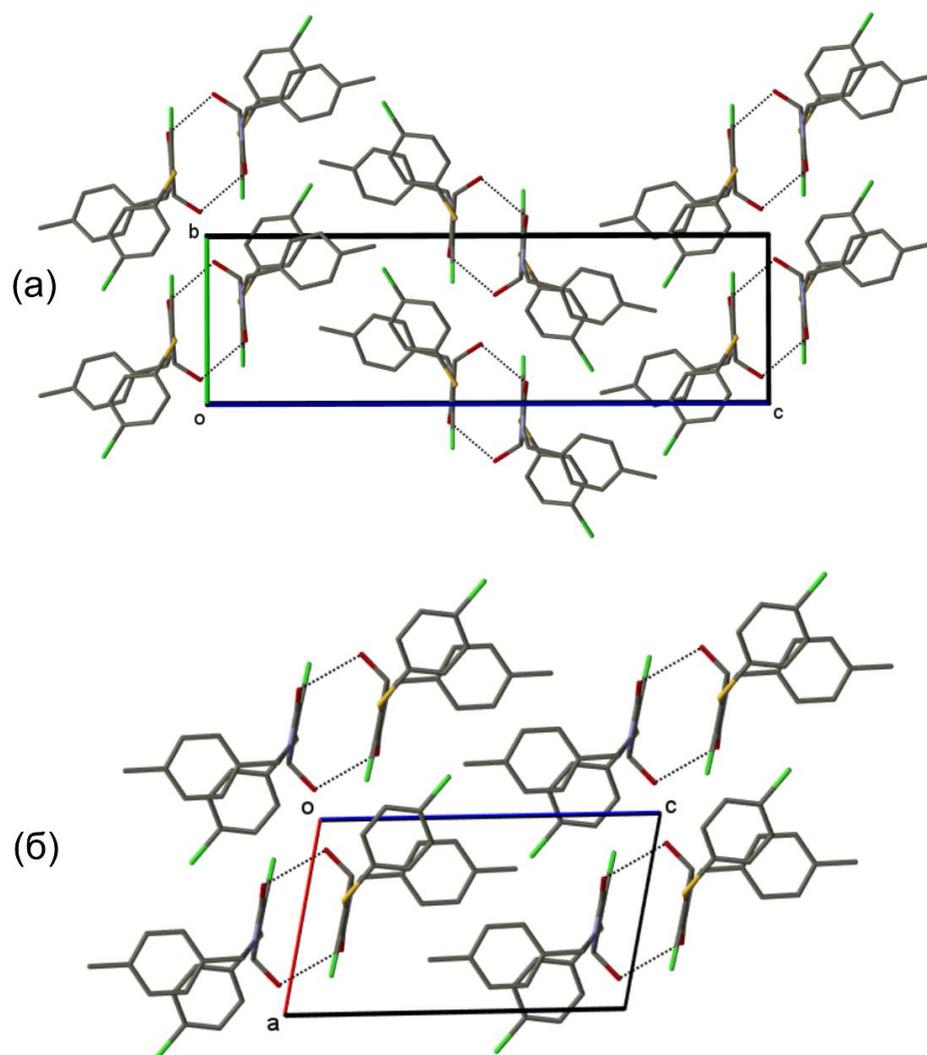


Рисунок 23. Фрагмент упаковки молекул **1** в кристаллах **1a** (вид вдоль $0a$) (а) и **1b** (вид вдоль $0b$) (б): различный способ стыковки аналогичных двумерных слоев при образовании трехмерных структур. Атомы водорода не показаны для ясности.

Таким образом, сравнительный анализ кристаллической упаковки двух форм соединения *rac-1* показал следующее: в обоих кристаллах реализуется одинаковый супрамолекулярный ассоциат – водородносвязанный димер. Димеры образуют аналогичные цепи вдоль одной из кристаллографических осей посредством $C1 \cdots O$ взаимодействий. Далее данные цепи формируют аналогичные 2D слои. Таким образом, до двумерного уровня в кристаллах полиморфов наблюдается практически полная

аналогия. Принципиальные различия проявляются только на 3D уровне организации кристалла и заключаются в способе укладки двумерных слоев.

Методом порошковой рентгеновской дифрактометрии было установлено, что кристаллизация соединения *rac*-**1** из раствора приводит к образованию смеси двух фаз **1a** и **1b** в различных соотношениях; на полученных дифрактограммах рефлексов, не относящихся ни к одной из двух описанных фаз, обнаружено не было. Подобное поведение является характерным для упаковочных полиморфов. Поскольку «индуцированное растворителем полиморфное превращение» является одним из наиболее эффективных методов поиска и получения желаемой полиморфной фазы (см. раздел 1.4.4), мы попытались использовать этот подход (для краткости назовем его «суспензионным экспериментом») варьируя температуру перемешивания. Действительно, при длительном (более пяти часов) интенсивном перемешивании смеси полиморфов в виде суспензии в циклогексане при комнатной температуре были получены поликристаллические образцы, содержащие по данным порошковой дифрактометрии чистую моноклинную фазу **1a** (рисунок 24). Результаты такого эксперимента в декане в качестве жидкой фазы оказались идентичны как при комнатной температуре, так и при 135 °С, что указывает на термодинамическую предпочтительность фазы **1a** в указанном диапазоне температур, т.е. **1a** и **1b** являются, по-видимому, монотропными полиморфами.

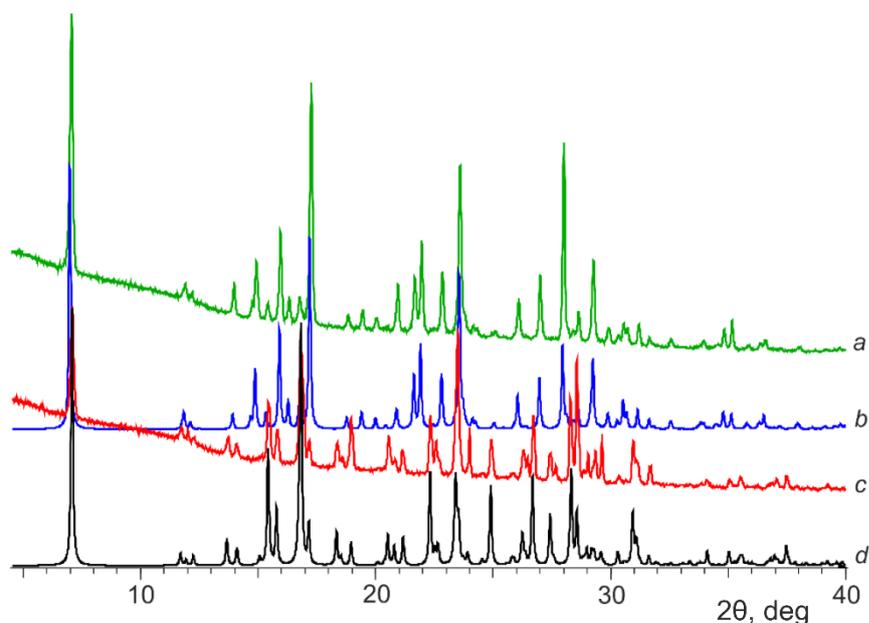


Рисунок 24. Экспериментальные (кривые *a* и *c*) и теоретические (кривые *b* и *d*) порошковые дифрактограммы для индивидуальных моноклинной **1a** (кривые *c* и *d*) и триклинной **1b** (кривые *a* и *b*) фаз. Для удобства дифрактограммы смещены вдоль оси ординат.

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. По данным порошковой дифрактометрии образец, полученный таким образом, был представлен индивидуальной триклинной кристаллической формой (рисунок 24). 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.

Полученные таким образом индивидуальные фазы были охарактеризованы методом ИК спектроскопии (рисунок 25). Колебательные спектры полиморфов **1a** и **1b** очень близки, полоса поглощения валентных колебаний водородосвязанной гидроксильной группы проявляется в спектре в виде широкой полосы средней интенсивности при 3325 см^{-1} и 3323 см^{-1} для моноклинной **1a** и триклинной **1b** форм соответственно. Полоса поглощения валентных колебаний карбонильной группы наблюдается в спектрах в виде интенсивной узкой полосы при 1692 и 1690 см^{-1} соответственно.

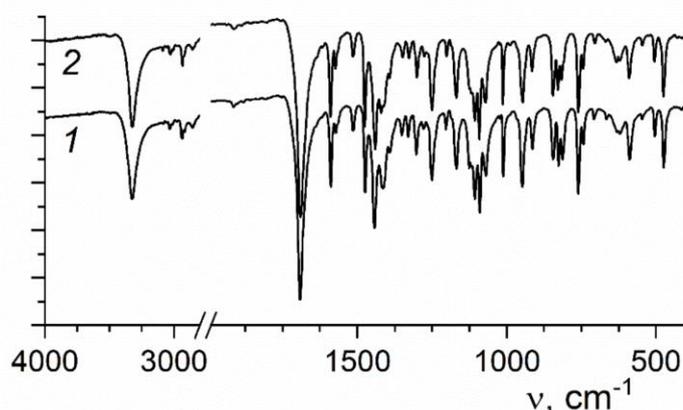


Рисунок 25. ИК спектры поликристаллических образцов **1a** (кривая 1) и **1b** (кривая 2) в матрице бромида калия. Для удобства спектры смещены вдоль оси ординат.

Индивидуальные образцы **1a** и **1b** были исследованы методом ДСК. Как свидетельствует рисунок 26, образцы **1a** и **1b** демонстрируют единственный узкий пик плавления. 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**).

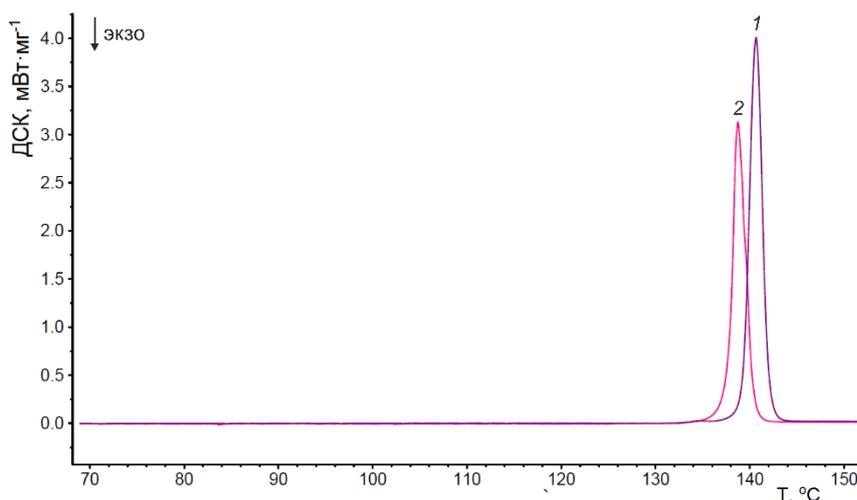


Рисунок 26. ДСК термограммы плавления моноклинной **1a** (кривая 1) и триклинной **1b** (кривая 2) форм.

Совместный анализ данных о структурной организации рассматриваемых полиморфов и об их термическом поведении в комплексе с результатами, указывающими на возможность длительного существования при н.у. (20 °С) метастабильной фазы **1b**, свидетельствует о нетривиальности рассматриваемой системы. Действительно, 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.

2.1.1.2. Кристаллические модификации соединений 2-4

Для получения монокристалла, пригодного для рентгенодифракционного исследования, были проведены перекристаллизации из насыщенного раствора в ацетонитриле рацемических образцов синтезированных соединений *rac*-**2** (*rac*-3-бром-5-гидрокси-1-(4-метилбензил)-4-[(4-хлорфенил)сульфанил]-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-он) и *rac*-**3** (*rac*-3-бром-5-гидрокси-1-(4-метилбензил)-4-[(4-метилфенил)сульфанил]-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-он) (схема 8), которые привели к осаждению ромбических и призматических кристаллов соответственно [202].

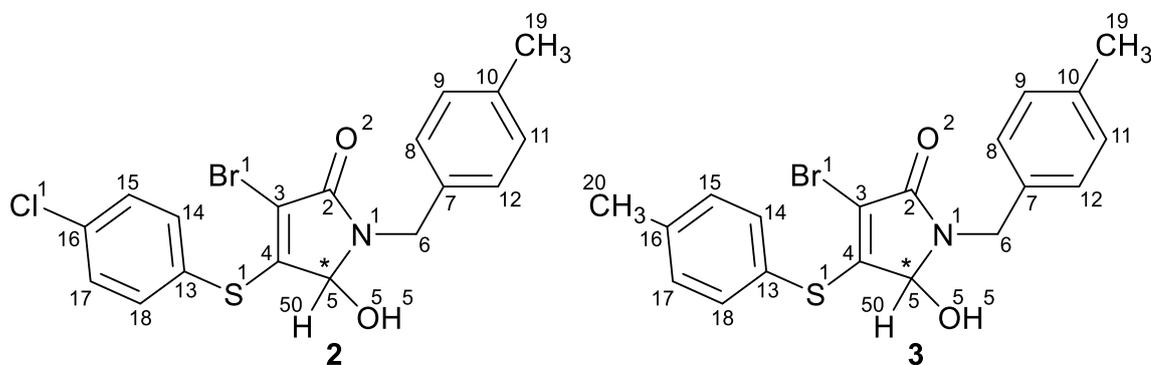


Схема 8. Структурные формулы соединений *rac*-**2** и *rac*-**3**.

Оба кристалла **2** и **3** представляли собой рацемические соединения, кристаллизующиеся в триклинной пространственной группе $P\bar{1}$ с двумя молекулами в кристаллической ячейке. В обоих кристаллах реализуется цисоидная конформация молекул (рисунок 27). Атом водорода гидроксильной группы Н5, участвующий в формировании супрамолекулярного мотива кристаллов, направлен в противоположную сторону от атома Н50. Рацемический состав элементарной ячейки обеспечивается инверсионной симметрией.

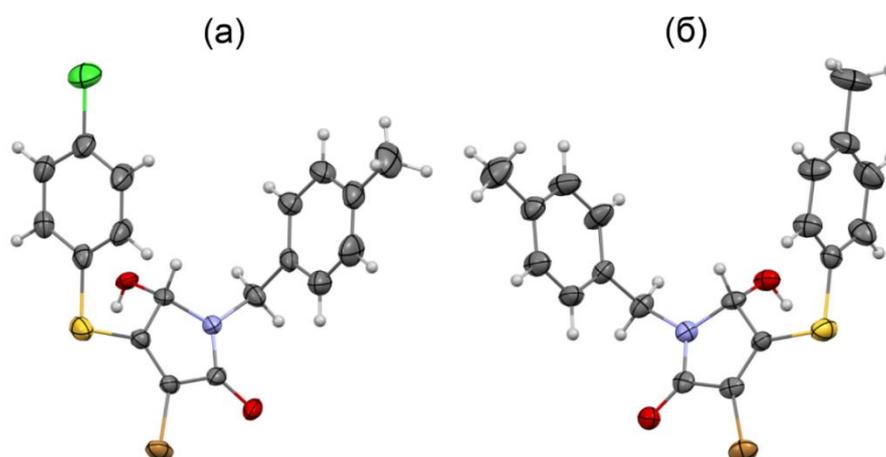


Рисунок 27. Геометрия молекулы в кристаллах рацемических соединений **2** (а) и **3** (б).

Эллипсоиды анизотропных смещений показаны при 30% вероятности.

Сравнительный анализ торсионных углов (таблица 5) молекул в кристаллах **2** и **3** указывает на различия в развороте кольца при атоме серы S1 (торсионные углы различаются до 18°).

Таблица 5. Избранные торсионные углы молекулы в кристаллах **2-4** по данным монокристалльного РСА. Значения углов приведены для молекулы с (*S*)-конфигурацией атома C5.

Торсионный угол τ , °	2	3	4	
			мол. А	мол. В
N1–C6–C7–C8	63.1(5)	63.7(8)	81.1(5)	77.6(5)
C5–N1–C6–C7	72.3(4)	75.4(7)	72.3(5)	82.4(5)
C4–S1–C13–C14	–70.2(4)	–87.3(6)	–68.2(4)	–72.3(5)
C3–C4–S1–C13	156.6(4)	164.4(6)	164.5(4)	169.3(4)

В молекулярной упаковке кристаллов **2** и **3** выявлен centrosymmetric гетерохиральный димер, образованный посредством классической водородной O5–H5...O2' связи между гидроксильной и карбонильной функциональными группами (рисунок 28). Геометрические параметры водородной связи указаны в таблице 6. Димеры молекул **2** и **3** в обоих кристаллах находятся в схожей конформации, в то время как существенные отличия обнаружены на 1D уровне.

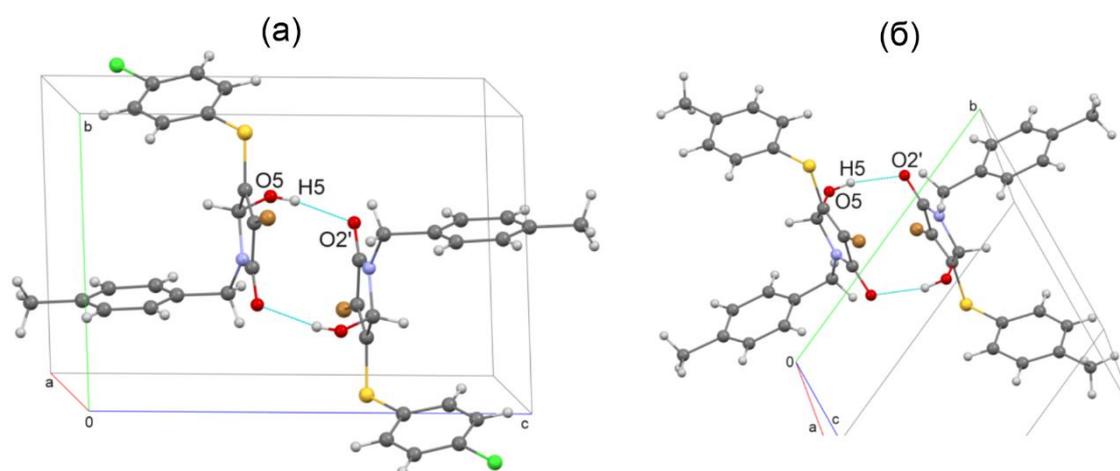


Рисунок 28. Гетерохиральные димеры в рацемических кристаллах **2** (а) и **3** (б).

Таблица 6. Параметры классических водородных связей в кристаллах **2-4** по данным монокристалльного РСА.

Кристалл	Взаимодействие	Расстояние О–Н, Å	Расстояние Н···О', Å	Расстояние О···О', Å	∠О– Н···О', °	Операция симметрии
2	O5–H5···O2'	0.78(5)	2.03(5)	2.803(5)	170(4)	2–x, 1–y, 1–z
3	O5–H5···O2'	0.83(7)	1.99(6)	2.805(7)	165(6)	2–x, 1–y, 2–z
4	O5A– H5A···O2A'	0.86(3)	1.98(3)	2.8278(18)	172(3)	2–x, 2–y, 2–z
	O5B– H5B···O2B'	0.81(3)	1.93(3)	2.7434(18)	179(3)	1–x, 1–y, 1–z

В кристалле **2** соединение димеров происходит за счёт галогенных взаимодействий с участием атома брома Br1 при атоме углерода C3 лактамного цикла и атома кислорода гидроксильной группы O5, с помощью которого образуется «супрамолекулярная цепочка димеров» вдоль оси $0a$ кристаллической ячейки (рисунок 29, таблица 7).

Как видно из рисунка, соседние слои параллельны друг другу. Схожую упаковку мы наблюдали ранее для триклинной модификации соединения *rac*-**1**, отличающегося атомом галогена при атоме углерода C3. Данные кристаллы являются изоструктурными, поэтому система структурообразующих взаимодействий в них одинакова.

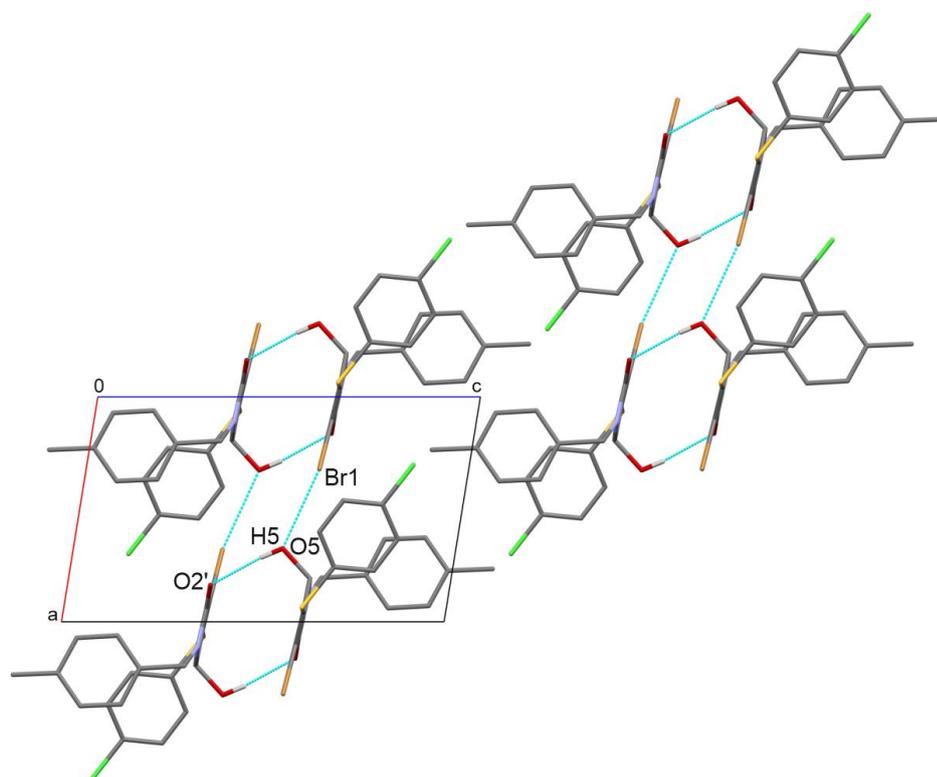


Рисунок 29. Водородносвязанные димеры, образованные посредством $\text{Br1} \cdots \text{O5}'$ взаимодействий в цепи, ориентированные вдоль кратчайшего параметра ячейки в кристалле **2**. Атомы водорода не показаны для ясности.

Таблица 7. Параметры галогенных взаимодействий в кристаллах **2** и **4**.

Кристалл	Расстояние $\text{Br1} \cdots \text{O5}'$, Å	$\angle \text{C3}-\text{Br1} \cdots \text{O5}'$, °	$\angle \text{Br1} \cdots \text{O5}'-\text{C5}'$, °	Операция симметрии
2	2.998(4)	161.92(13)	112.7(2)	$1+x, y, z$
4 (молекула А)	2.8945(13)	171.92(6)	123.32(10)	$1+x, y, z$
4 (молекула В)	2.8680(13)	177.28(6)	124.21(10)	$x-1, y, z$

Соединение димеров в единую структуру в кристалле **3** обеспечивают неклассические водородные взаимодействия $\text{C}-\text{H} \cdots \text{O}$ 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 30). По всей видимости, образование $\text{Br} \cdots \text{O}$ взаимодействий для кристалла **3** невозможно вследствие

стерического затруднения в размещении объемных заместителей (метильных групп). В кристалле **3** соседние цепи также параллельны друг другу. Параметры C–H \cdots O' взаимодействия: C9–H9 0.93 Å, H9 \cdots O2' 2.64 Å, C9 \cdots O2' 3.498(10) Å, \angle C9–H9 \cdots O2' 154°, 2–x, –y, 2–z.

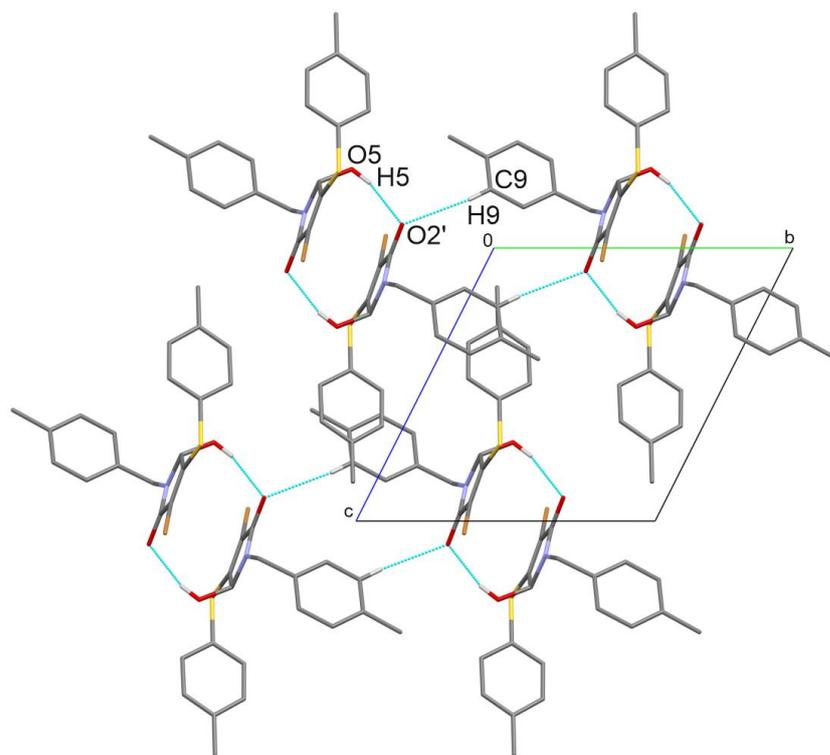


Рисунок 30. Гетерохиральные димеры, связанные посредством C9–H9 \cdots O2' взаимодействий в цепи, ориентированные вдоль оси $0b$ в кристалле **3**. Атомы водорода не показаны для ясности.

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.

Индивидуальные образцы **2** и **3** были исследованы методом ДСК. Оба образца демонстрируют единственный узкий пик плавления индивидуальных веществ в температурном интервале 135–155 °C с отсутствием дополнительных пиков тепловых эффектов до температуры плавления; после плавления соединения практически сразу разлагаются. Таким образом, каких-либо температурно-индуцированных переходов с образованием новых фаз не обнаружено.

Молекула соединения *rac*-**4** (*rac*-1-бензил-3-бром-5-гидрокси-4-фенилсульфанил-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-он) (схема 9) отличается от предыдущих отсутствием заместителей в *para*-положении обоих ароматических колец. Кристаллы соединения *rac*-**4** кубической формы были получены перекристаллизацией из насыщенного раствора в бензоле.

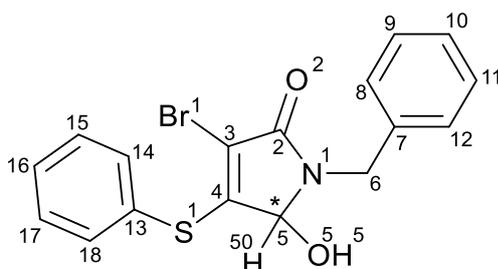


Схема 9. Структурная формула соединения *rac*-**4**.

Отобранный кристалл **4** исследован методом монокристалльного РСА [203]. Кристаллическая структура расшифрована в триклинной пространственной группе $P\bar{1}$. В элементарной ячейке находятся две кристаллографически независимые молекулы А и В. Гетероциклический фрагмент плоский, независимые молекулы различаются углом разворота ароматических циклов относительно плоскости гетероцикла (рисунок 31а, таблица 5). Общая конформация молекул А и В в кристалле **4** может быть отнесена к цисоидному типу: фенильный и бензильный заместители расположены с одной стороны относительно плоскости гетероцикла. Атом водорода гидроксильной группы Н5 направлен в противоположную сторону от атома Н50 (рисунок 31б).

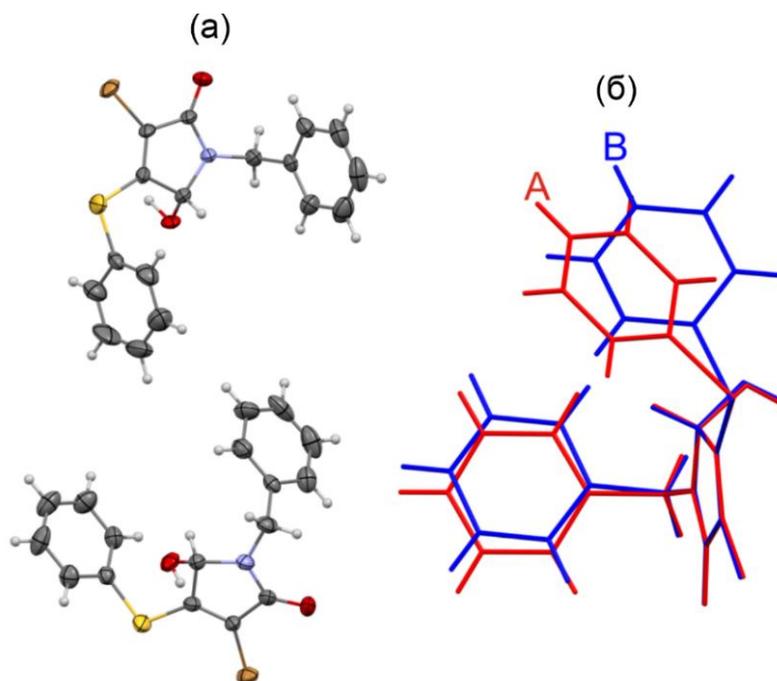


Рисунок 31. Геометрия двух независимых молекул кристалла **4** (а). Эллипсоиды анизотропных смещений показаны при 30% вероятности. Сравнение двух конформаций молекул А и В в кристалле **4** (б).

В кристалле **4** каждая независимая молекула образует гетерохиральный центросимметричный димер посредством классической водородной $O5-H5 \cdots O2'$ связи. Еще одной особенностью данной кристаллической структуры является чёткое прослеживание принципа «плотной упаковки», 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 32). Необходимо подчеркнуть, что водородная связь несколько короче в димерах, образованных молекулами В (таблица 6).

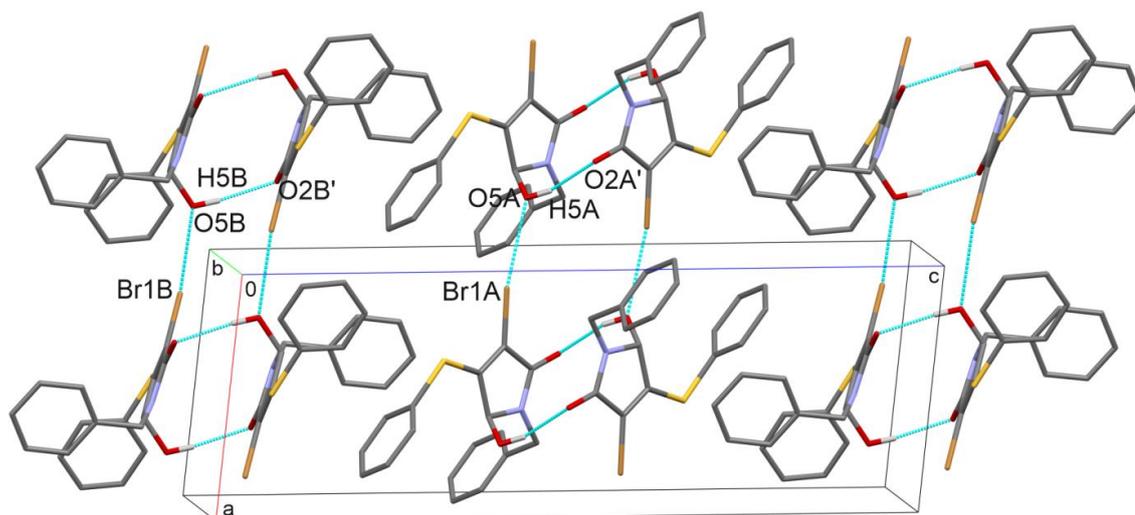


Рисунок 32. Водородносвязанные димеры типа А-А' и В-В', образованные независимыми молекулами А и В; их взаимное расположение друг относительно друга в кристалле **4**. Атомы водорода не показаны для ясности.

Далее, аналогично кристаллу **2**, димеры типа А-А' и В-В' связываются между собой посредством межмолекулярного взаимодействия $C3-Br1 \cdots O5'-C5'$ между атомом брома Br1 и атомом кислорода гидроксильной группы O5, параметры которых практически соразмеримы (таблица 7). Данное межмолекулярное взаимодействие приводит к соединению водородносвязанных димеров между собой в цепи вдоль кратчайшей оси элементарной ячейки $0a$ (рисунок 32).

Для соединения *rac-4* методом порошковой рентгеновской дифрактометрии показана полиморфная однородность образцов, полученных как методом обычной кристаллизации из раствора, так и суспендированием в гексане (рисунок 33).

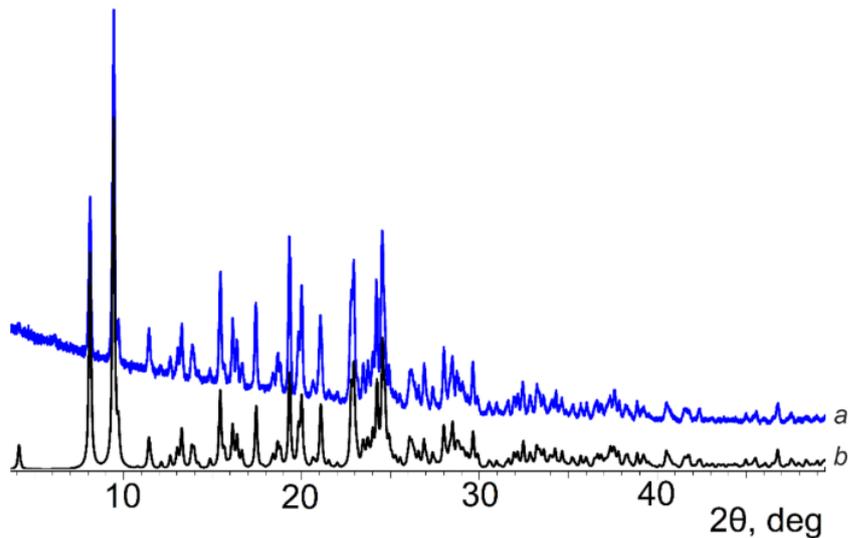


Рисунок 33. Экспериментальная (кривая *a*) и теоретическая (кривая *b*) порошковые дифрактограммы для индивидуальной триклинной фазы **4**.

В то же время ДСК термограммы образцов соединения *rac-4* регулярно демонстрируют двухкомпонентную форму контура пика плавления таких образцов, нехарактерную для фазы однородного вещества (рисунок 34).

Характеристическая температура переднего фронта первого компонента эндотермического пика равна 119.4 ± 0.2 °С, что, по-видимому, соответствует температуре плавления исходной фазы. Появление второго компонента комплексного эндотермического процесса, очевидно, связано с тем, что вслед за плавлением исходной фазы из расплава успевает закристаллизоваться некая другая фаза, которая и плавится при дальнейшем повышении температуры при 122.1 ± 0.2 °С, формируя вторую компоненту контура пика плавления. Очевидно, что если при температурах вблизи комнатной в равновесных условиях формируется триклинная фаза, а при температурах вблизи температуры плавления осуществляется ее трансформация в некую иную фазу, то где-то в этом температурном интервале должна происходить инверсия термодинамической предпочтительности данных двух фаз и существовать точка термодинамического равновесия между ними. К сожалению, вследствие близости температур плавления нам не удалось подобрать условия процесса, обеспечивающие выделение второй фазы. В образцах, полученных при остановке нагрева в промежутке между указанными выше температурами компонентов пика, была идентифицирована только триклинная фаза.

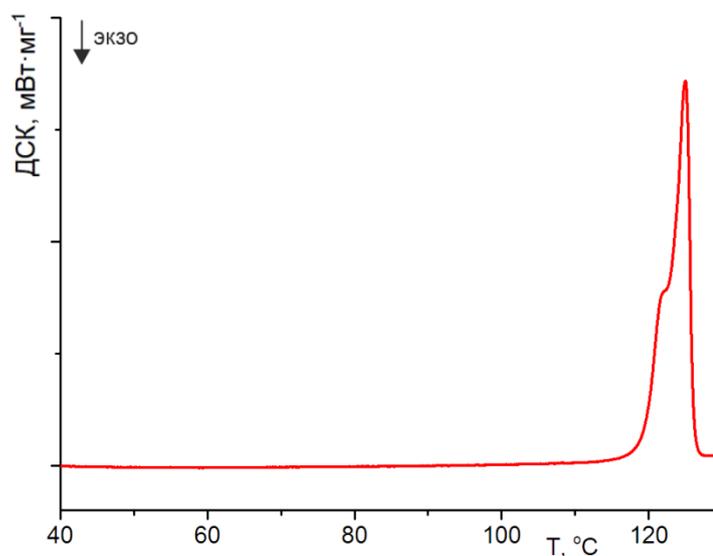


Рисунок 34. ДСК термограмма кристаллической триклинной формы **4**.

Выше (см. раздел 2.1.1.1) для соединения *rac-1* нами была рассмотрена высокая степень подобия структурной организации упаковочных полиморфов, а также близость их температур плавления. Ввиду этого можно заключить, что для соединения *rac-4* вторая кристаллическая форма, возможно, является упаковочным полиморфом обнаруженной и охарактеризованной формы.

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*-замещенных 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»).

2.1.2. Конгломератообразующие соединения 5-7

Перейдём к рассмотрению результатов кристаллизации соединений **5-7** с незамещённым *para*-положением бензильного фрагмента при атоме азота.

2.1.2.1. Диастереоморфные кристаллические модификации соединения **5**

2.1.2.1.1. Кристаллическая структура

Для получения монокристалла, пригодного для рентгенодифракционного исследования, была проведена перекристаллизация рацемического образца соединения *rac*-**5** (*rac*-1-бензил-3-бром-5-гидрокси-4-[(4-метилфенил)сульфанил]-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-он) (схема 10) из насыщенного раствора в бензоле, которая привела к осаждению смеси кристаллов двух типов огранки, а именно, узких пластин правильной прямоугольной формы **5a** и шестигранных призматических кристаллов **5b** (рисунок 35) [203].

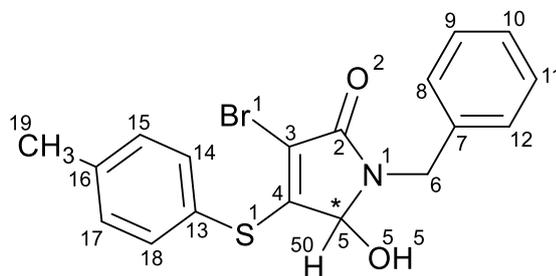


Схема 10. Структурная формула соединения *rac*-**5**.

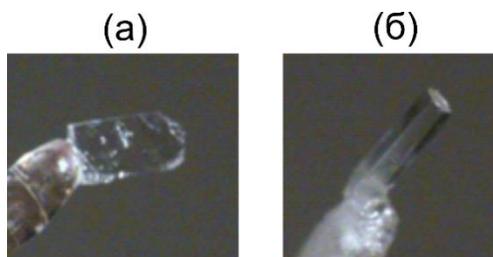


Рисунок 35. Фотографии отдельных кристаллов исследуемого соединения: пластины **5a** (а) и призмы **5b** (б).

Оба типа кристаллов были исследованы методом монокристалльного РСА. Кристаллические структуры **5a** и **5b** расшифрованы в моноклинной centrosymmetricкой

$P2_1/c$ и гексагональной хиральной $P6_5$ пространственных группах соответственно. В обоих случаях асимметрическая часть ячейки представлена единственной молекулой **5** ($Z' = 1$). В случае **5b** исследованный монокристалл, выбранный случайно, принадлежит пространственной группе $P6_5$ и образован (*S*)-энантиомером (параметр Флака составил – 0.007(10)), следовательно, (*R*)-энантиомер будет образовывать кристаллы, описываемые энантиоморфной группой $P6_1$. Таким образом, кристаллическая модификация **5a** представляет собой рацемическое соединение, а **5b** – конгломерат.

Общая конформация молекул **5** в кристаллах **5a** и **5b** очень близка и относится к цисоидному типу. Принципиальное отличие составляет лишь направление атома водорода H5 гидроксильной группы, участвующей в формировании супрамолекулярного мотива кристаллов: в случае моноклинной формы **5a** он направлен в обратную сторону от атома H50, тогда как в случае гексагональной формы **5b** он смотрит в ту же сторону, что и указанный метиновый атом водорода (рисунок 36). В кристалле **5b** наблюдается поворотная разупорядоченность бензильного фрагмента при атоме азота N1; заселённость основного компонента составляет 0.55(5).

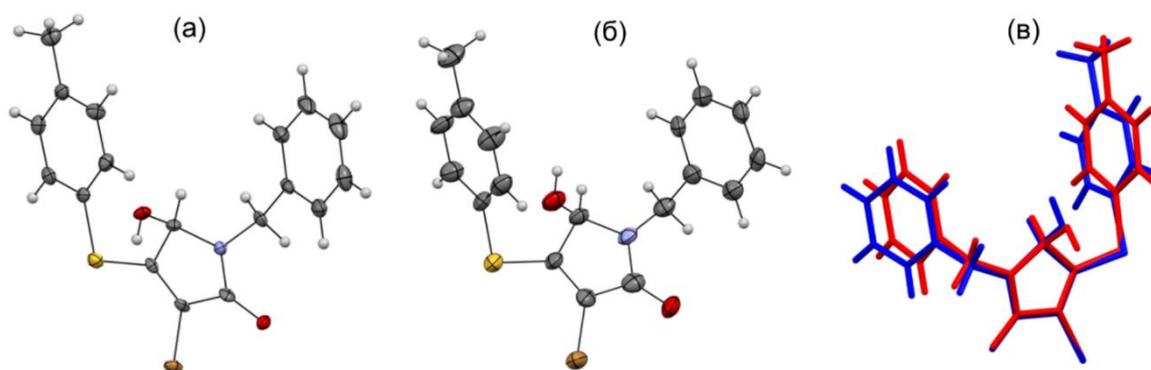


Рисунок 36. Геометрия молекулы **5** в кристаллах моноклинного рацемата **5a** (а) и гексагонального конгломерата **5b** (б). Эллипсоиды анизотропных смещений показаны при 50% вероятности. Сравнение двух конформаций в молекулах кристаллов **5a** (красный) и **5b** (синий) (в). Минорный компонент разупорядоченности для **5b** на рисунке не показан для ясности.

Сравнительный анализ торсионных углов, перечисленных в таблице 8, указывает на различия в повороте кольца как при атоме серы S1, так и при атоме азота N1 (торсионные углы для двух кристаллических модификаций различаются от 8° до 15°).

Таблица 8. Избранные торсионные углы молекулы (*S*)-**5** в кристаллах форм **5a** и **5b** по данным монокристалльного РСА.

Торсионный угол τ , °	5a	5b
N1–C6–C7–C8	71.2(4)	85(6) / 63(7)*
C5–N1–C6–C7	73.2(4)	81(3) / 78(4)*
C4–S1–C13–C14	–80.3(3)	–72.3(9)
C3–C4–S1–C13	166.4(3)	151.9(9)

* пара значений приведена для основного и минорного компонента разупорядоченности соответственно.

В кристалле **5a** посредством классической межмолекулярной водородной связи O5–H5···O2' между атомом водорода гидроксильной группы и атомом кислорода карбонильной группы формируется гетерохиральный centrosymmetric димер (рисунок 37). Геометрические параметры водородной связи приведены в таблице 9.

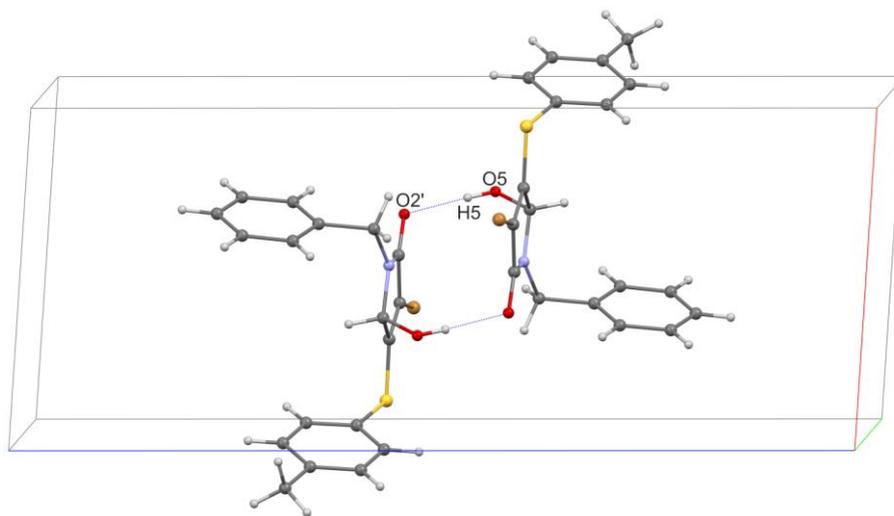


Рисунок 37. Водородносвязанный димер в кристалле моноклинной модификации **5a**.

Пунктиром обозначены классические водородные связи O5–H5···O2'.

Таблица 9. Параметры классических и неклассических водородных связей в кристаллах **5a** и **5b** по данным монокристалльного РСА.

Кристалл	Взаимодействие	Расстояние O–H, Å	Расстояние H···O', Å	Расстояние O(C)···O', Å	∠O–H···O', °	Операция симметрии
5a	O5–H5···O2'	0.83(3)	1.92(3)	2.749(4)	177(5)	1–x, 1–y, 1–z
5b	O5–H5···O2'	0.84(4)	1.92(6)	2.711(9)	155(10)	y, 1–x+y, z+1/6
	C8A–H8A···O2'	0.95	2.39	3.28(3)	154.73	y, 1–x+y, z+1/6
	C8B–H8B···O2'	0.95	2.76	3.41(3)	126.31	y, 1–x+y, z+1/6
	C10A–H10A···O5'	0.95	2.38	3.27(3)	155.46	1+x, 1+y, z
	C10B–H10B···O5'	0.95	2.46	3.33(4)	152.14	1+x, 1+y, z

Далее, димеры связываются между собой посредством межмолекулярного взаимодействия C3–Br1···O5'–C5' между атомом брома Br1 и атомом кислорода гидроксильной группы O5. Галогенное взаимодействие характеризуется межатомным расстоянием 2.833(3) Å и углами C3–Br1···O5' и Br1···O5'–C5' равными 171.79(12)° и 116.24(19)° соответственно; операция симметрии: x, y–1, z. Данное межмолекулярное взаимодействие приводит к соединению водородносвязанных димеров между собой в цепи вдоль кратчайшей оси элементарной ячейки 0b (рисунок 38).

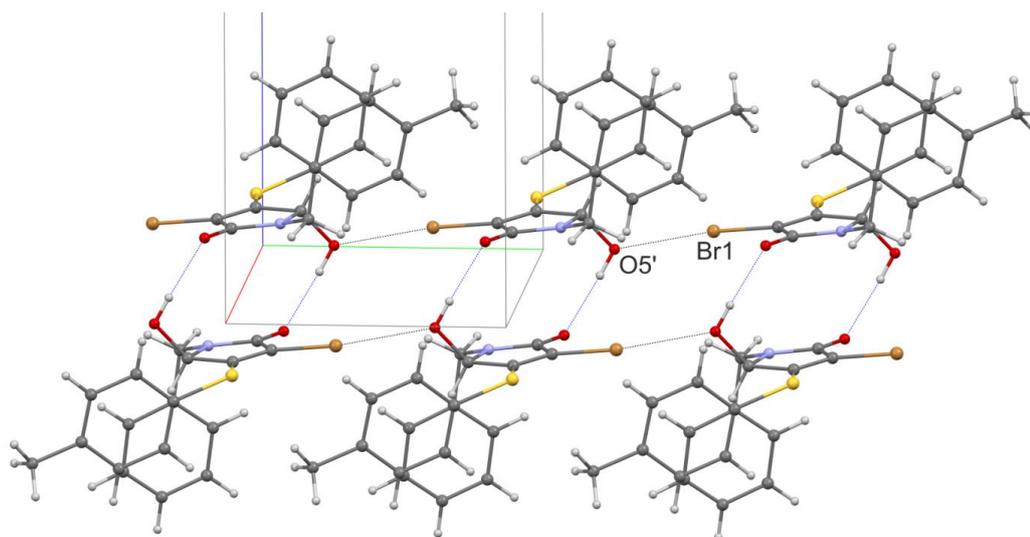


Рисунок 38. Фрагмент упаковки молекул **5** в кристалле **5a**, показывающий цепь водородносвязанных гетерохиральных димеров. Синим пунктиром обозначены классические водородные связи O5–H5···O2', черным – галогенные Br1···O5' взаимодействия.

По рентгенодифракционным данным в монокристалле гексагонального конгломерата **5b** основным кристаллоформирующим мотивом является гомохиральная водородносвязанная спираль, сформированная вокруг винтовой оси шестого порядка, образованная посредством классической водородной связи $O5-H5 \cdots O2'$. Если проследить за последовательностью от донора (H5) к акцептору (O2) водородной связи, то спираль, образованная (*S*)-энантиомерами, оказывается закручена против часовой стрелки. Параметры водородной связи приведены в таблице 9. Следует отметить некоторые различия в параметрах водородных связей при сравнении кристаллов рацемического соединения **5a** с кристаллами конгломерата **5b**. Причём геометрические параметры свидетельствуют о формировании более прочных водородных связей у **5b**, в то время как рассчитанная плотность кристаллов двух типов практически одинакова и составляет около 1.55 г см^{-3} .

Кроме классической водородной связи молекулы в составе спирали дополнительно связаны посредством неклассической водородной связи $C8-H8 \cdots O2'$ между атомом водорода фенильного фрагмента H8, находящимся в *орто*-положении по отношению к лактамному кольцу, и атомом кислорода карбонильной группы O2 (рисунок 39а). Таким образом, атом кислорода одновременно выступает в роли акцептора как классической, так и неклассической водородной связи. Интересно отметить, что данное C–H \cdots O взаимодействие выполняет роль «вторичной сшивки» внутри гомохиральной спирали.

Соединение соседних спиралей в отдельные слои происходит за счёт ещё одной межмолекулярной неклассической водородной связи $C10-H10 \cdots O5'$ между атомом водорода H10 фенильного фрагмента, находящимся в *пара*-положении по отношению к лактамному фрагменту, и атомом кислорода гидроксильной группы O5 (рисунок 39б).

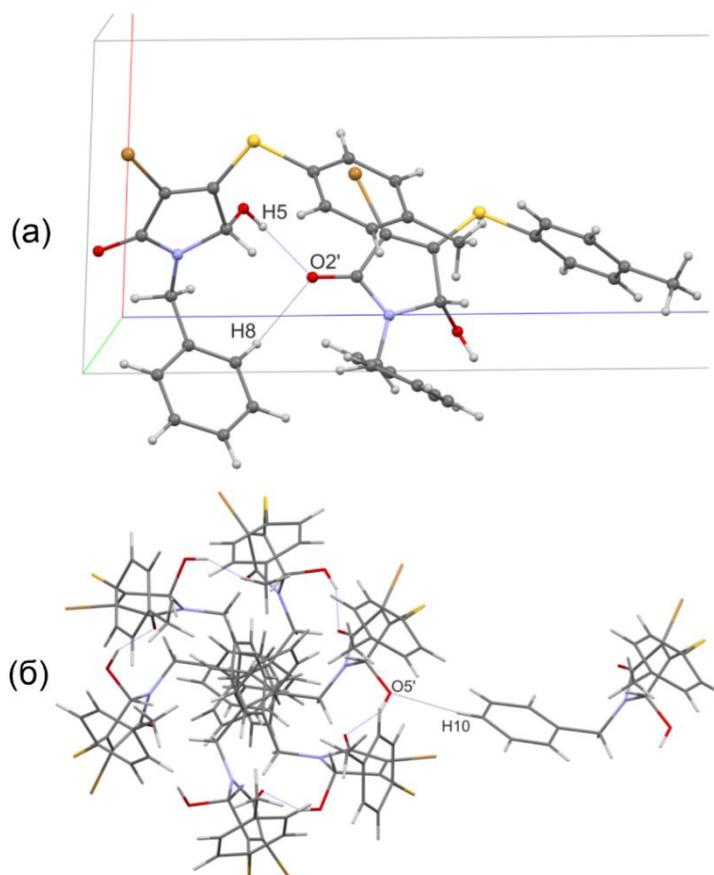


Рисунок 39. Фрагмент упаковки молекул **5** в кристалле **5b**: (а) Вторичная сшивка водородносвязанной спирали в кристалле посредством $C8-H8 \cdots O2'$ взаимодействия; (б) $C10-H10 \cdots O5'$ взаимодействие между молекулами соседних спиралей. Минорный компонент разупорядоченности не показан для ясности.

Как было отмечено ранее, в кристаллическом осадке после перекристаллизации *rac*-**5** нами были обнаружены два типа кристаллов. Для получения соответствующих чистых фаз мы провели сортировку общей массы вручную, основываясь на явных визуальных различиях кристаллов. Индивидуальность полученных таким образом кристаллических образцов была подтверждена методом порошковой дифрактометрии (рисунок 40). Для более полной характеристики полученных фаз мы исследовали их методами ИК спектроскопии и ДСК.

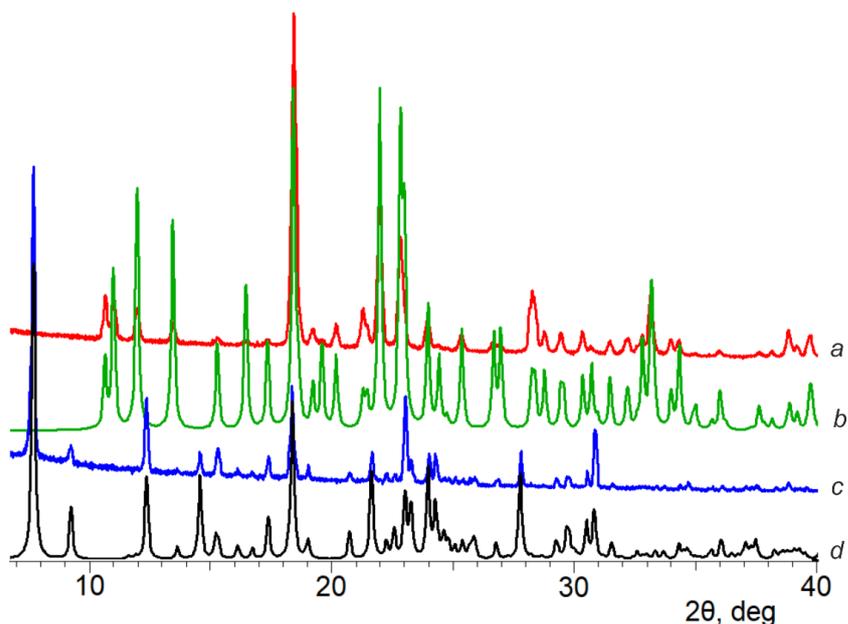


Рисунок 40. Экспериментальные (кривые *a* и *c*) и теоретические (кривые *b* и *d*) порошковые дифрактограммы для индивидуальных моноклинной **5a** (кривые *c* и *d*) и гексагональной **5b** (кривые *a* и *b*) фаз.

2.1.2.1.2. Фазовое поведение и данные инфракрасной спектроскопии

Для получения информации о термическом поведении изучаемых объектов был использован метод ДСК. Гексагональная форма **5b** демонстрирует единственный узкий пик плавления. В случае пластинчатой формы **5a** обнаружено более сложное термическое поведение, включающее в себя несколько тепловых эффектов. Мы интерпретируем обнаруженное поведение следующим образом. 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. В условиях измерения оба процесса происходят практически одновременно, что приводит к тому, что измеряемые термические эффекты частично взаимно компенсируются. Затем образовавшаяся гексагональная фаза при дальнейшем нагревании плавится при 160 ± 0.2 °C, демонстрируя узкий эндотермический пик плавления с максимумом при 161.7 ± 0.2 °C (рисунок 41). Выше 190 °C происходит термическая деструкция вещества.

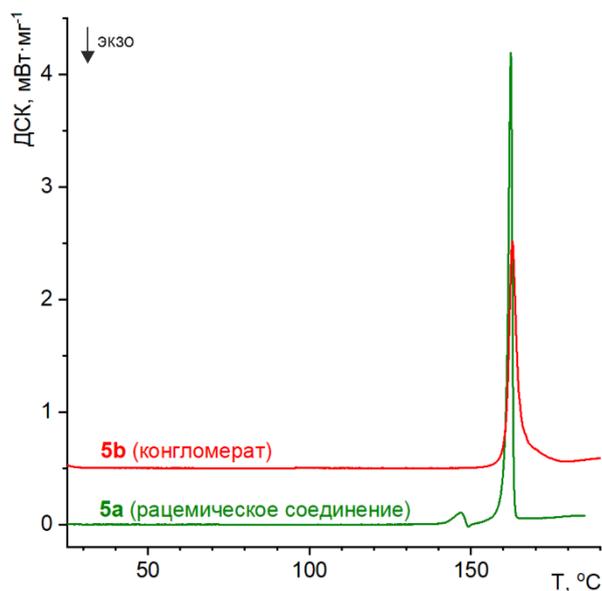


Рисунок 41. ДСК термограммы кристаллических моноклинной **5a** и гексагональной **5b** форм.

Чтобы выяснить, какая фаза является термодинамически более предпочтительной, мы осуществили длительное интенсивное суспендирование исходного образца **5** в бензоле при комнатной температуре. В результате нами была получена чистая гексагональная фаза **5b**, что указывает на её термодинамическую предпочтительность.

Инфракрасные спектры кристаллических форм **5a** и **5b** свидетельствуют о более прочной водородной связи в гексагональном кристалле. Так, полоса поглощения валентных колебаний гидроксильной группы, характерная для моноклинного рацемического соединения **5a** ($\nu_{\text{вал}} = 3297 \text{ см}^{-1}$), сдвинута в область более высоких частот относительно соответствующей полосы поглощения гексагонального конгломерата **5b** ($\nu_{\text{вал}} = 3269 \text{ см}^{-1}$). Наблюдаемое явление хорошо коррелирует с данными монокристалльного РСА (таблица 9).

Аналогичную закономерность имеет и второй участник водородного взаимодействия: колебания карбонильной группы в кристаллических формах **5a** и **5b** наблюдаются при частоте 1683 и 1672 см^{-1} соответственно (рисунок 42). Отличительным признаком ИК спектра моноклинного рацемата **5a** явилось наличие интенсивной полосы в области 632 см^{-1} (деформационное внеплоскостное колебание O–H \cdots O фрагмента) на фоне отсутствия таковой у гексагональной формы.

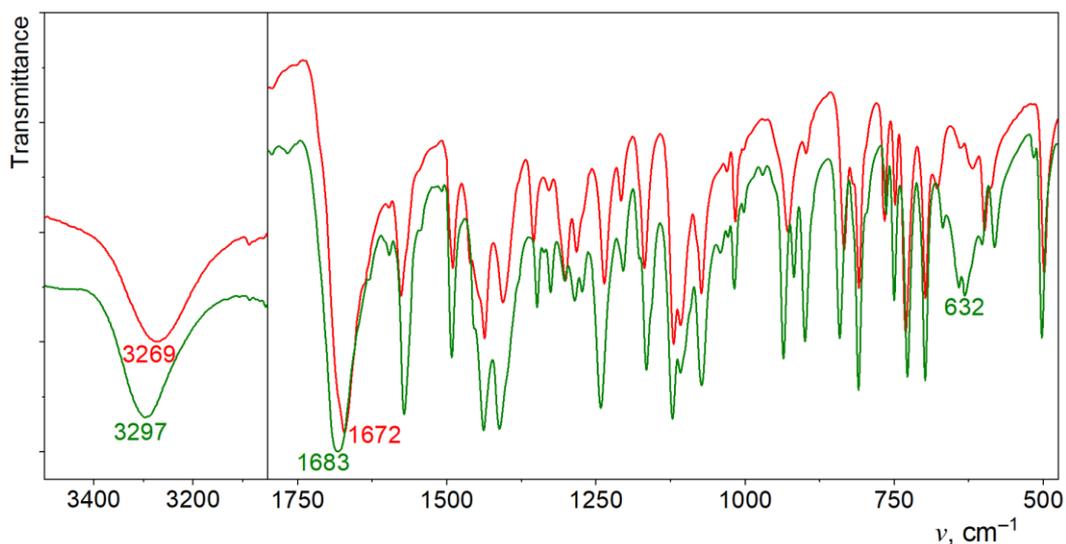


Рисунок 42. ИК спектры поликристаллических образцов **5a** (зеленая кривая) и **5b** (красная кривая) в матрице бромида калия.

Суммируя изложенное выше, для соединения *rac-5* нами обнаружены две диастереоморфные модификации, а именно рацемическое соединение и рацемический конгломерат. Наш интерес вызвала заметная разница в их кристаллической структуре, особенно в параметрах водородных связей. При этом обе эти формы оказались экспериментально доступными. Если факт образования гетерохиральных кристаллов в распространенной centrosymmetric пространственной группе, такой как $P2_1/c$, можно назвать довольно ожидаемым результатом кристаллизации рацемического органического вещества, то формирование конгломерата в высокосимметричных относительно редких энантиоморфных пространственных группах, например $P6_5$ или $P6_1$, на наш взгляд неожиданно. Водородная связь в рацемическом соединении существенно проигрывает по прочности таковой в конгломерате, на что однозначно указывают как структурные данные, так и результаты ИК спектроскопии, в то время как плотность кристаллов двух типов практически одинакова.

2.1.2.1.3. Дополнительные параметры водородной связи

Для более точной характеристики двух модификаций соединения *rac-5* мы решили привлечь к рассмотрению дополнительные параметры водородных связей (рисунок 43, таблица 10), обсуждаемые в литературном обзоре (см. раздел 1.3.1). 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** найденные геометрические параметры далеки от идеальных ($\beta = 52.0^\circ$, $\alpha = 38.5^\circ$). Приведённые параметры подтверждают ранее сделанный вывод о том, что гексагональная форма **5b** обладает большей прочностью водородной связи, чем моноклинная форма **5a**.

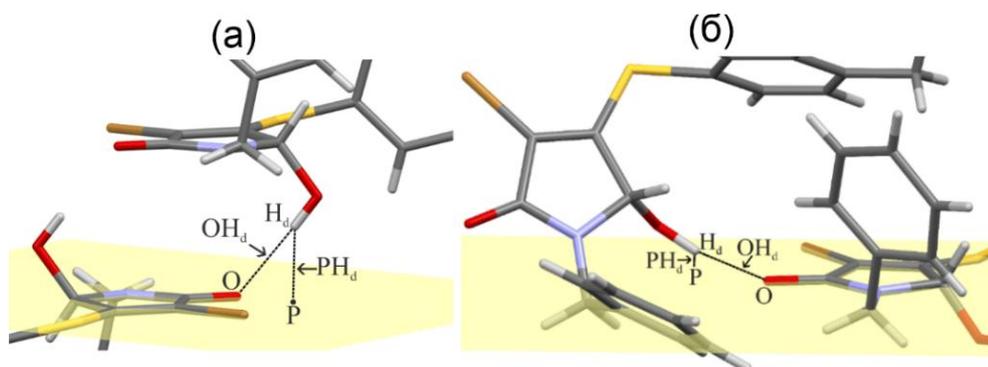


Рисунок 43. Ориентация донора и акцептора водородной связи $O5-H5 \cdots O2'$ в гетерохиральных **5a** (а) и гомохиральных **5b** (б) кристаллах.

Таблица 10. Дополнительные геометрические параметры водородных связей $O5-H5 \cdots O2'$ в гетерохиральных **5a** и гомохиральных **5b** кристаллах.

Параметр	5a	5b	Идеальная геометрия
$OH_d, \text{Å}$	1.923	1.918	–
$PH_d, \text{Å}$	1.515	0.348	0
$\alpha, ^\circ$	38.5	45.0	± 60
$\beta, ^\circ$	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**.

2.1.2.2. «Дважды энантиофобное» поведение соединения **6**

2.1.2.2.1. Полиморфный скрининг и фазовое поведение

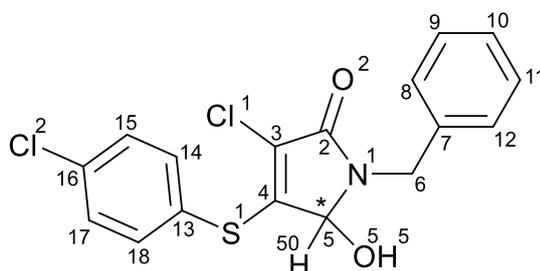


Схема 11. Структурная формула соединения *rac-6*.

Для соединения *rac-6* (*rac*-1-бензил-5-гидрокси-3-хлор-4-[(4-хлорфенил)сульфанил]-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-он) (схема 11) по аналогии с бромным аналогом [204], для которого была обнаружена пара смешанных конформационно-упаковочных полиморфов «рацемический конгломерат 1 – рацемический конгломерат 2», мы предположили наличие двух полиморфов-конгломератов. Однако кристаллизация рацемического образца *rac-6* из различных растворителей (бензол, ацетонитрил) приводила исключительно к образованию моноклинного конгломерата **6a**, что подтверждено методом монокристалльного РСА [205]. 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 44). Как видно из рисунка, на термограмме охлаждения полностью расплавленного образца отсутствуют значимые термически инициированные события. Наблюдение за расплавленным образцом под микроскопом также свидетельствует о том, что расплав, в котором отсутствует зародыш твердой фазы, в условиях эксперимента не подвергается самопроизвольной кристаллизации, а образует высоковязкое переохлажденное масло, сохраняющееся в таком состоянии длительное время. Нами установлено, что 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. Далее модификация **6b** может быть получена в результате нагревания образца, состоящего из монокристаллов **6a**, до 155 °С. При нагревании наблюдали помутнение и растрескивание кристаллов. К сожалению, качество такого полученного кристаллического образца не подходило для монокристалльного РСА. Полиморфная чистота всех полученных образцов была подтверждена методом порошковой рентгеновской дифрактометрии (рисунок 45).

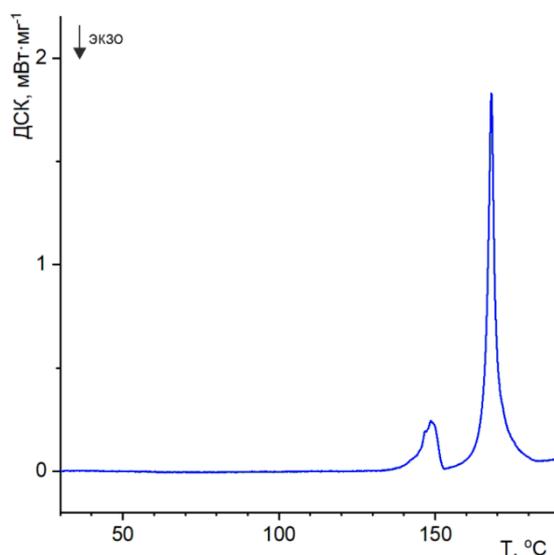


Рисунок 44. ДСК термограмма плавления **6a**, демонстрирующая фазовый полиморфный переход моноклинной фазы **6a** в высокотемпературную **6b** с последующим плавлением последней.

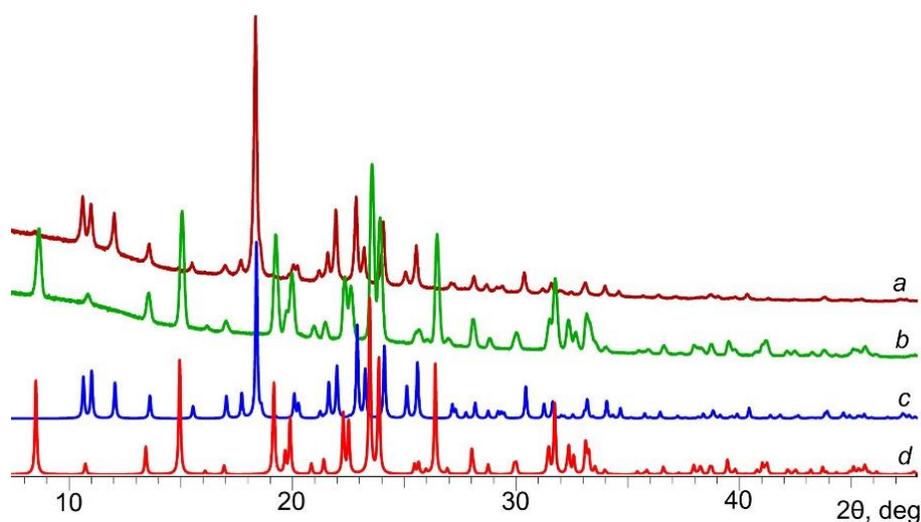


Рисунок 45. Экспериментальные (кривые *a* и *b*) и теоретические (кривые *c* и *d*) порошковые дифрактограммы для индивидуальных моноклинной **6a** (кривые *b* и *d*) и гексагональной **6b** (кривые *a* и *c*) фаз.

Сложность выращивания высококачественных монокристаллов гексагональной фазы **6b** классическим методом кристаллизации из различных растворов побудила нас искать нетривиальные способы получения желаемого монокристалла. Итак, мы прибегли к визуально контролируемому нагреву твердого образца и дальнейшей кристаллизации расплава. При достижении предполагаемой температуры фазового полиморфного перехода **6a** → **6b** под микроскопом наблюдалась следующая картина: фазовый переход происходит в нескольких местах, при этом новая фаза возникает и расширяется в объемах кристаллов в виде фронта, напоминающего тонкую пленку жидкости, движущуюся сквозь кристаллы (рисунок 46а). Следовательно, мы полагаем, что наблюдаемый переход не является строго твердотельным и равновесным, а предположительно катализируется следовыми количествами жидкости, образовавшейся в начале плавления моноклинной формы. Этот расплав немедленно затвердевает, давая **6b**, стабильный при данной температуре. При дальнейшем нагреве можно наблюдать ситуацию, когда в расплаве присутствует лишь несколько одиночных микрокристаллов **6b** (рисунок 46б). Если в этот момент сразу же прекратить нагрев и начать быстрое охлаждение образца, то эти микрокристаллы выступают в роли центров зарождения или зародышей кристаллов, что позволило получить монокристаллы **6b**, пригодные для проведения монокристалльного РСА эксперимента (рисунок 46в). Так, согласно данным РСА, высокотемпературная фаза является гексагональным конгломератом **6b**.

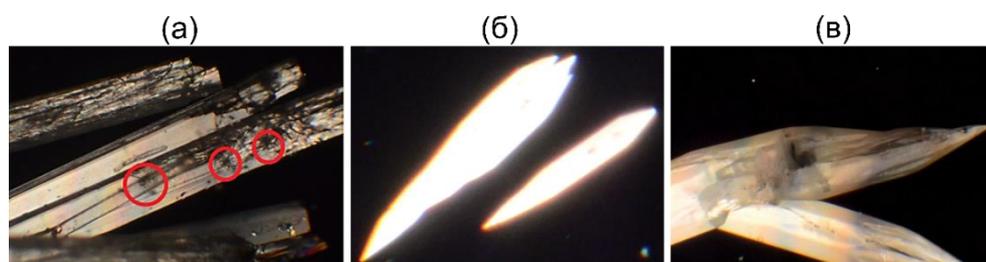


Рисунок 46. Видеокادر, изображающий фазовый полиморфный переход моноклинной фазы **6a** в гексагональную **6b**, красными кружками отмечены области, где различимы фазовые границы (а); видеокادر микрокристаллов **6b**, наблюдаемых в расплаве (б); кристаллы полиморфа **6b**, выращенные из расплава (в).

2.1.2.2. Кристаллическая структура

Два полученных полиморфа были исследованы методом монокристалльного РСА. Структура кристалла **6a** расшифрована в моноклинной пространственной группе $P2_1$ (кристалл построен (*S*)-энантиомерами), а кристалл **6b** принадлежит к гексагональной пространственной группе $P6_1$ (кристалл построен (*R*)-энантиомерами). В обоих случаях асимметрическая часть элементарной ячейки представлена одной молекулой ($Z' = 1$). Таким образом, оба идентифицированных полиморфа **6a** и **6b** являются рацемическими конгломератами. Следовательно, соединение *rac*-**6** подвергается спонтанному разделению двумя различными способами. В отличие от моноклинных кристаллов **6a**, в случае **6b** наблюдается позиционное разупорядоченное положение бензильного фрагмента при атоме азота. Аналогичная разупорядоченность была обнаружена в кристаллах гексагонального конгломерата соединения **5**.

На рисунке 47 представлена молекулярная структура моноклинных **6a** и гексагональных **6b** кристаллов. Молекулы пирролинона в моноклинной и гексагональной фазах отчетливо различаются своей конформацией, а именно, в первом случае наблюдается трансoidная конформация с ароматическими кольцами, расположенными по разные стороны от гетероциклического фрагмента, а во втором – цисoidная конформация, которая реализуется с ароматическими фрагментами, находящимися по одну сторону от пятичленного кольца.

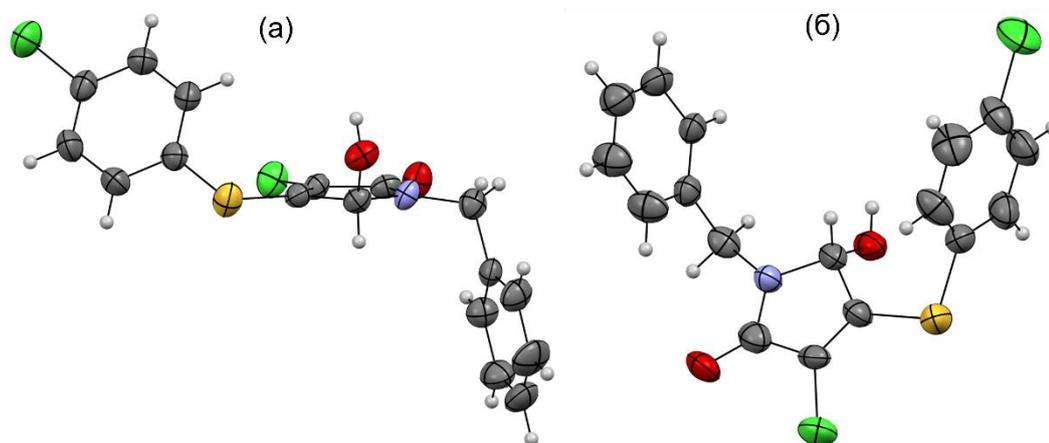


Рисунок 47. Геометрия молекулы **6** в кристаллах моноклинного **6a** (а) и **6b** (б). Эллипсоиды анизотропных смещений показаны с 50% (**6a**) и 30% (**6b**) вероятностью.

Электроноакцепторный эффект атома галогена, находящегося в *пара*-положении ароматического кольца при атоме серы, приводит к обеднению π -плотности данного кольца, что может способствовать формированию взаимодействия $\text{Hal}\cdots\pi$ [206] с участием атома галогена при пятичленном гетероцикле. Последнее обстоятельство, в свою очередь, может стабилизировать трансoidную конформацию в кристалле. Действительно, визуализация коротких контактов с помощью программы Mercury [207] показывает наличие коротких контактов между атомом хлора и некоторыми атомами ароматического кольца в моноклинном кристалле **6a** (рисунок 48). Соответствующие расстояния $\text{C11}\cdots\text{C13}$ и $\text{C11}\cdots\text{C14}$ равны 3.310(7) и 3.314(6) Å. В гексагональных кристаллах **6b** подобные короткие контакты не наблюдаются из-за цисoidной конформации молекулы.

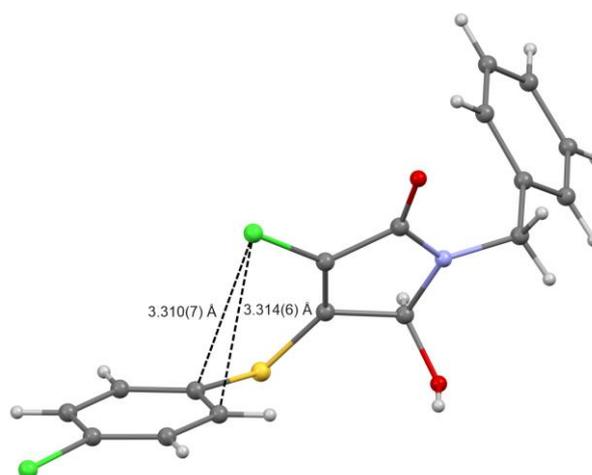


Рисунок 48. Внутримолекулярное $\text{Cl}\cdots\pi$ взаимодействие в кристалле **6a**.

Анализ межмолекулярных взаимодействий в кристаллах **6a** и **6b** показал наличие однотипного супрамолекулярного кристаллоформирующего мотива – гомохиральной цепочки, образованной межмолекулярными водородными связями $\text{O5-H5}\cdots\text{O2}'$ между гидроксильными и карбонильными группами (рисунок 49). 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. Учитывая молекулярные последовательности от донора к акцептору классической водородной связи, система межмолекулярных водородных связей порождает левые *M*-спирали (*S*-

энантиомера для **6a** и правые *P*-спирали (*R*)-энантиомера для **6b**. Для образования полного шага спиралей требуется две и шесть молекул в случаях **6a** и **6b** соответственно. Выбранные параметры водородной связи показаны в таблице 11.

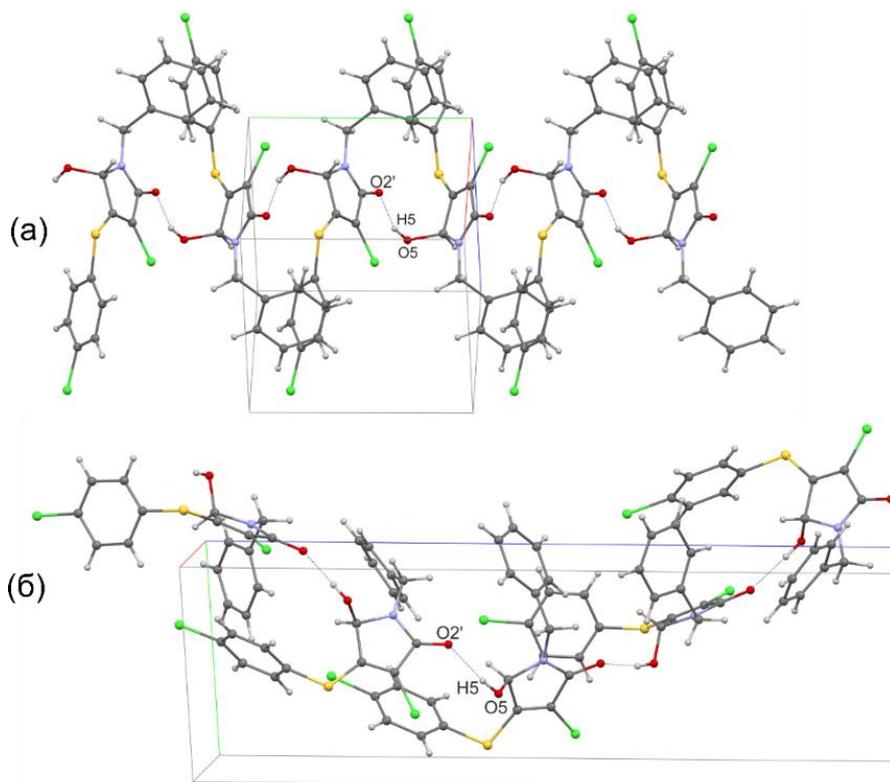


Рисунок 49. Супрамолекулярный ассоциат: водородносвязанная зигзагообразная цепочка моноклинного конгломерата **6a** (а); водородносвязанная спираль гексагонального конгломерата **6b** (б).

Таблица 11. Параметры классических и неклассических водородных связей в кристаллах **6a** и **6b** по данным монокристаллического РСА.

Кристалл	Взаимодействие	Расстояние e O(C)–H, Å	Расстояние e H···O', Å	Расстояние e O(C) ···O', Å	∠O(C)– H···O', °	Операция симметрии
6a	O5–H5···O2'	0.824(14)	2.00(3)	2.787(6)	160(6)	1–x, 1/2+y, 1–z
6b	O5–H5···O2'	0.817(15)	1.90(3)	2.710(13)	170(10)	y+1, y–x, z–1/6
6a	C14–H14···O2'	0.93	2.632	3.547(8)	167.93	–x, 1/2+y, 1–z
6b	C12A–H12A···O2'	0.93	2.981	3.603	125.46	1+y, 1–x+y, z–1/6
6b	C12B–H12B···O2'	0.93	2.503	3.42(5)	169.05	1+y, 1–x+y, z–1/6
6b	C10A–H10A···O5'	0.93	2.602	3.435	148.74	x, y–1, z
6b	C10B–H10B···O5'	0.93	2.492	3.35(3)	153.73	x, y–1, z

Рассмотрение коротких контактов с участием атома галогена, находящегося в *para*-положении ароматического цикла при атоме серы, показывает его важную роль в формировании кристаллической структуры моноклинного конгломерата **6a** (помимо стабилизации трансойдной конформации молекулы). Таким образом, электроноакцепторный атом галогена способствует «активации» атомов водорода в ароматическом цикле в плане образования ими неклассической водородной связи C–H \cdots O, играющей роль «вторичной сшивки» гомохиральной цепочки (рисунок 50a). Так атом Cl2 также принимает непосредственное участие во взаимодействии Hal \cdots O, которое связывает соседние водородносвязанные цепочки (рисунок 50б). Галогенное взаимодействие характеризуется межатомным расстоянием 3.329(5) Å и углами C16–Cl2 \cdots O5' и C12 \cdots O5'–C5', равными 154.1(2)° и 98.6(3)° соответственно; операция симметрии 1+x, y, 1+z.

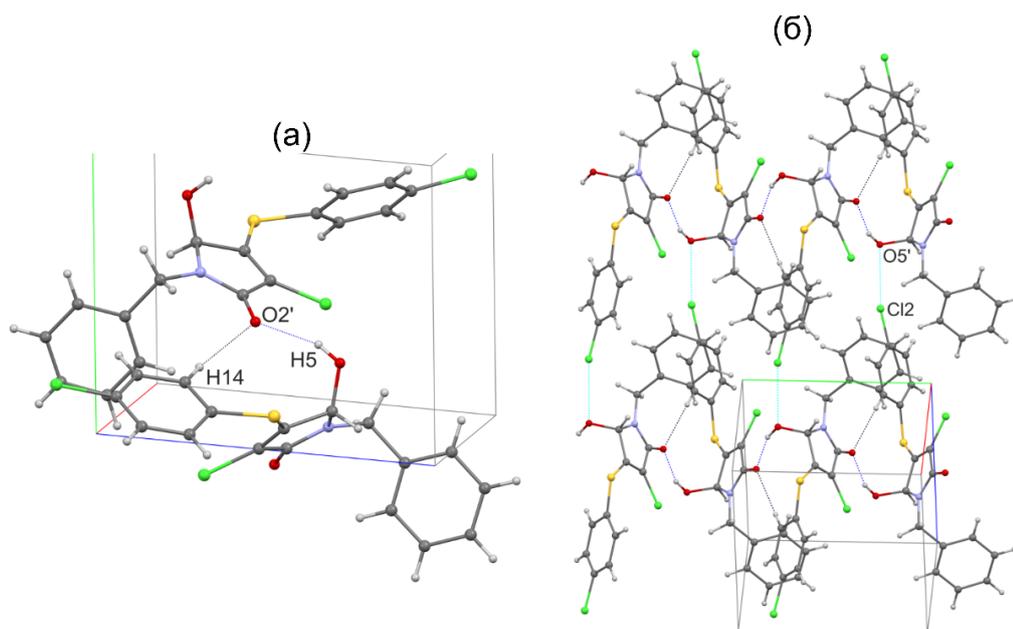


Рисунок 50. Фрагмент упаковки молекул моноклинного конгломерата **6a**, показывающий роль атома галогена в формировании кристаллической структуры: C–H \cdots O контакт дополнительно сшивающий водородносвязанную цепочку (а); Cl \cdots O взаимодействие сшивающее соседние водородносвязанные цепочки (б).

Также наблюдается вторичное сшивание внутри основного водородносвязанного ассоциата (спирали) **6b**. Он реализуется между атомом кислорода карбонильной группы и атомом водорода H12A фенильного кольца (рисунок 51). 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. Параметры выбранных взаимодействий представлены в таблице 11.

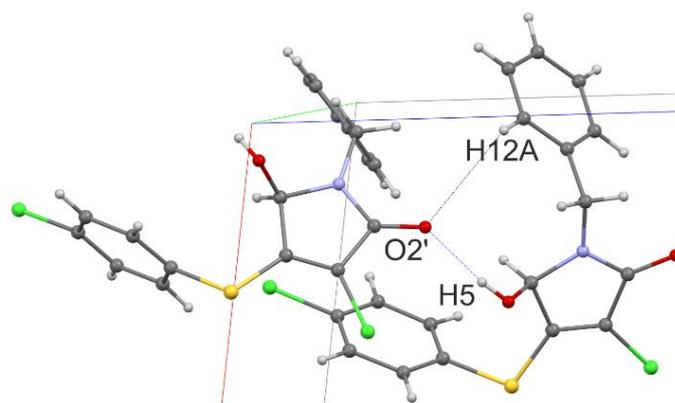


Рисунок 51. Межмолекулярные взаимодействия в кристалле гексагонального конгломерата **6b** внутри водородносвязанной спирали.

2.1.2.2.3. Сравнительный анализ данных инфракрасной спектроскопии

Особый интерес представляло характерное существенное различие между экспериментальными твердотельными ИК спектрами моноклинной и гексагональной фаз **6a** и **6b** (рисунок 52). Полоса поглощения валентных колебаний связанной OH 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.

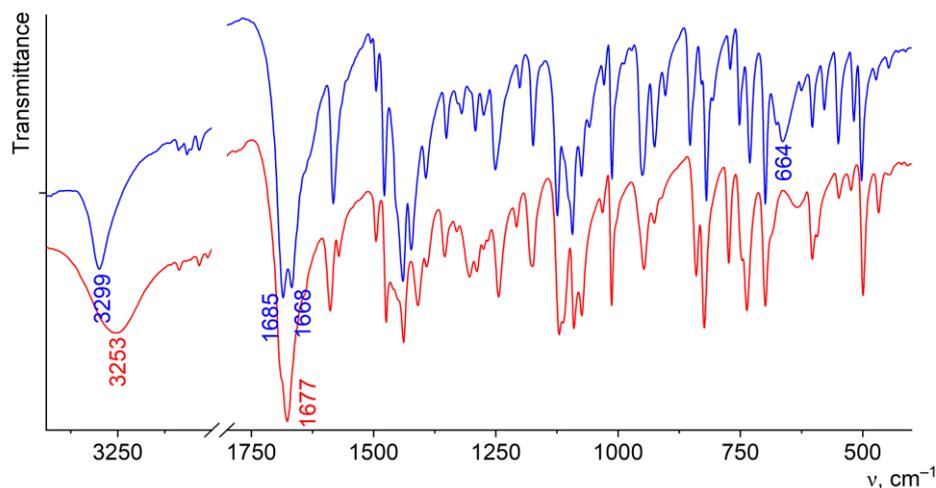


Рисунок 52. Твердотельные ИК спектры поликристаллических образцов **6a** (синяя кривая) и **6b** (красная кривая) в матрице бромида калия.

Мы предположили, что расщепление полосы в моноклинной форме **6a** обусловлено пространственным сближением карбонильных групп $\text{C}=\text{O}\cdots\text{C}=\text{O}$ внутри водородносвязанной цепочки на расстояние, допускающее взаимодействия между ними, что в свою очередь, приводит к их совместному колебанию (рисунок 53). Для подтверждения этого предположения мы рассчитали ИК спектр моноклинной фазы **6a** в рамках программы *CRYSTAL14* [208]. Действительно, в рассчитанном спектре присутствуют две полосы колебаний карбонильной группы: первая частота соответствует антисимметричным колебаниям, а вторая – симметричным колебаниям карбонильных групп (таблица 12). Кроме того, еще одной отличительной особенностью экспериментального ИК спектра моноклинной формы **6a** является наличие интенсивной полосы при 664 см^{-1} , отсутствующей у гексагональной формы **6b**. Эта полоса хорошо воспроизводится расчетами, что позволяет отнести ее к деформационному внеплоскостному колебанию $\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}$ фрагмента.

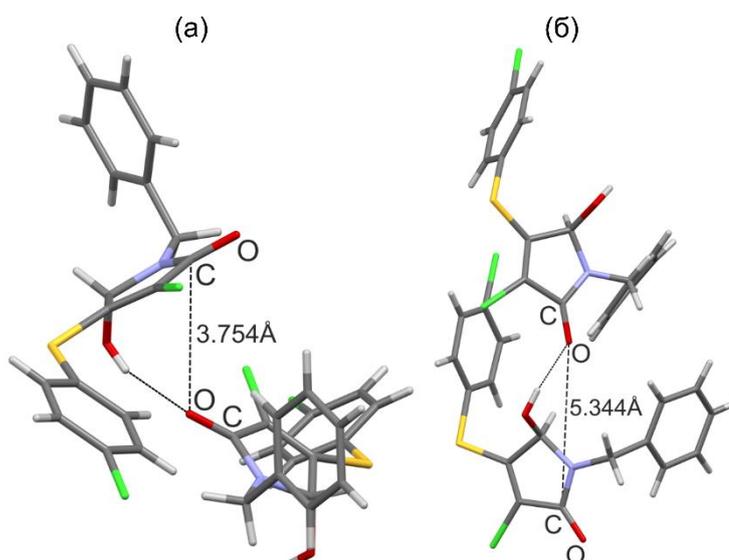


Рисунок 53. Взаимное расположение карбонильных групп внутри водородсвязанного ассоциата в кристаллах **6a** (а) и **6b** (б).

Таблица 12. Сравнение рассчитанного и экспериментального ИК спектров моноклинного конгломерата **6a**.

Группа атомов	Частоты колебаний, см ⁻¹	
	эксперимент	расчет
ОН вал.	3299	3257
C=O вал. асимм.	1685	1712
C=O вал. симм.	1668	1698
O–H...O внеплоскост.	664	685

Таким образом, нами обнаружен второй пример «дважды энантиофобного» поведения при кристаллизации. А именно, соединение *rac-6* подвергается спонтанному разделению на кристаллические энантиомеры двумя разными способами в отсутствие каких-либо рацемических модификаций.

2.1.2.3. Триморфное соединение 7

2.1.2.3.1. Полиморфный скрининг и фазовое поведение

Дальнейшее исследование данной серии привело нас к обнаружению триморфного соединения. Для соединения *rac-7* (*rac*-1-бензил-3-бром-5-гидрокси-4-[(4-хлорфенил)сульфанил]-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-он) (схема 12) по аналогии с

предыдущим соединением ряда мы предположили наличие двух полиморфов-конгломератов. Для получения монокристаллов, пригодных для рентгенодифракционного исследования, была проведена перекристаллизация рацемического образца соединения *rac-7* из насыщенного раствора в ацетонитриле, медленное испарение которого приводило к осаждению смеси кристаллов двух типов огранки, а именно, пластин **7a** (рисунок 54a) и шестигранных призм **7b** (рисунок 54б) [209].

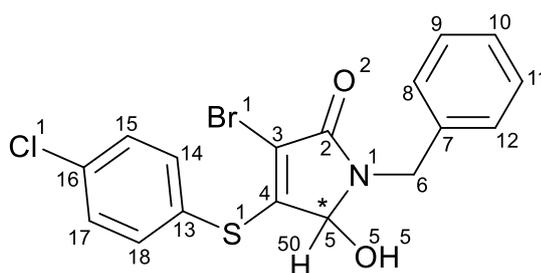


Схема 12. Структурная формула соединения *rac-7*.

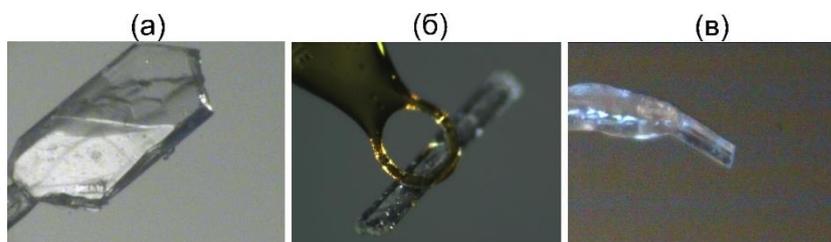


Рисунок 54. Фотографии отдельных кристаллов исследуемого соединения: пластины **7a** (а), призмы **7b** (б) и игольчатые кристаллы **7c** (в).

По данным монокристалльного РСА, данные образцы кристаллизуются в хиральных пространственных группах: пластины представляют собой моноклинный конгломерат **7a** ($P2_1$), а шестигранные призмы – гексагональный конгломерат **7b** ($P6_5$ или $P6_1$). Для получения соответствующих чистых фаз мы провели сортировку общей массы вручную, основываясь на явных визуальных различиях кристаллов. Полиморфная чистота полученных таким образом кристаллических образцов подтверждена методом порошковой рентгеновской дифрактометрии (рисунок 55).

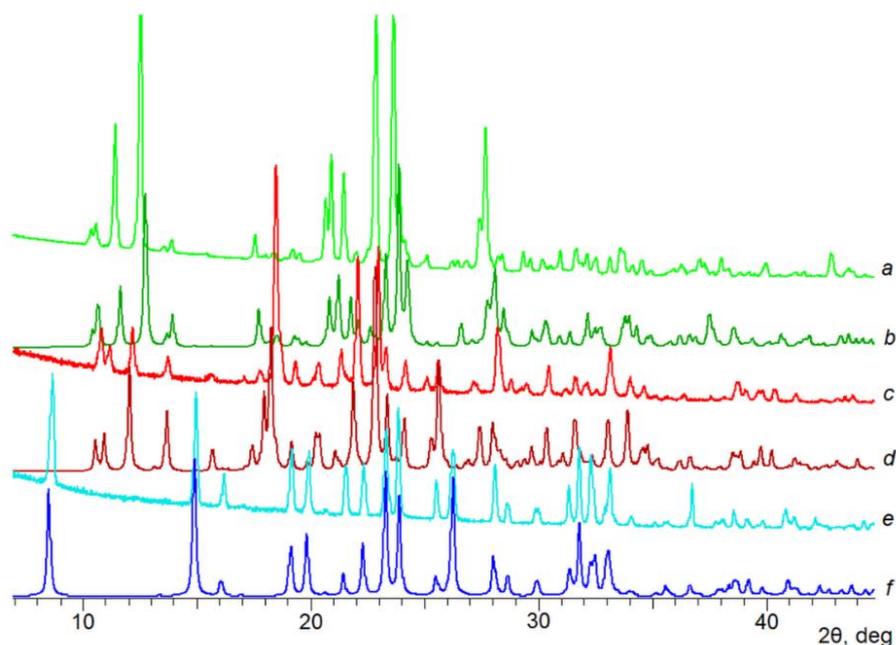


Рисунок 55. Экспериментальные (кривые *a*, *c*, и *e*) и теоретические (*b*, *d*, и *f*) порошковые дифрактограммы для индивидуальных фаз моноклинного конгломерата **7a** (кривые *e* и *f*), гексагонального конгломерата **7b** (*c* и *d*), и моноклинного рацемического соединения **7c** (*a* и *b*).

С целью упрощения получения отдельных фаз мы провели суспензионные эксперименты при разных температурах. По аналогии с исследованным нами ранее «дважды энантиофобным» соединением *rac-6* мы ожидали осаждения суспензии моноклинного конгломерата при комнатной температуре и гексагонального – при высоких температурах. Действительно, суспензионный эксперимент в нонане при 116 °С, т. е. выше температуры фазового перехода (110 °С, см. ниже), приводит к гексагональному конгломерату **7b**. Однако суспендирование образца в гексане при комнатной температуре не позволило нам получить моноклинный конгломерат **7a**, а 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** (рисунок 55).

С целью исключения варианта наличия других кристаллических фаз, были проведены аналогичные эксперименты получения суспензионного порошка при перемешивании исходного твердого образца в двух разных растворителях (гексан или нонан) с варьированием температуры (от комнатной до 120 °С) и времени перемешивания

(от 2 часов до 3 суток). Однако, по данным метода порошковой дифрактометрии все образцы, полученные ниже 110 °С, принадлежали к фазе **7с**, что указывает на её термодинамическую предпочтительность в указанном диапазоне температур. Остальные образцы, полученные выше 110 °С, соответствовали фазе **7b**.

Нами было приложено немало усилий для получения монокристалла образца **7с**. Суспензию этой фазы подвергали многократному термоциклированию в пределах 21-25 °С в смеси гексана и изопропанола (9 : 1) в количестве 1 мл на 20 мг твердого вещества. Ампулу с суспензией герметично закрывали и выдерживали 14 сут (без перемешивания). За это время микрокристаллическая суспензия существенно структурировалась и к концу указанного срока была представлена хорошо сформированными вытянутыми прямоугольными призмами (0.1-0.5 мм), пригодными для монокристалльного РСА. Среду растворителя подбирали таким образом, чтобы растворимость вещества была заметной, но относительно небольшой (около 1 мг/мл). РСА позволил охарактеризовать фазу **7с** как моноклинное рацемическое соединение (пространственная группа $P2_1/n$).

Для изучения возможных температурно-индуцированных переходов все три полученные формы соединения *rac-7* были исследованы нами методом ДСК. На всех термограммах присутствует хорошо выраженный эндотермический пик при температуре 159.9 ± 0.2 °С, который, по-видимому, во всех случаях связан с плавлением рацемического конгломерата гексагональной кристаллической модификации **7b** (рисунок 56). Красная кривая соответствует термограмме плавления собственно гексагонального конгломерата **7b**, следующий за острым высоким пиком растянутый эндоэффект связан, по-видимому, с постэвтектическим плавлением избытка одного из энантиомеров. Неэквиволярный состав образца возник вследствие невозможности контроля энантиомерного состава в результате ручной сортировки механической смеси кристаллов двух энантиомеров.

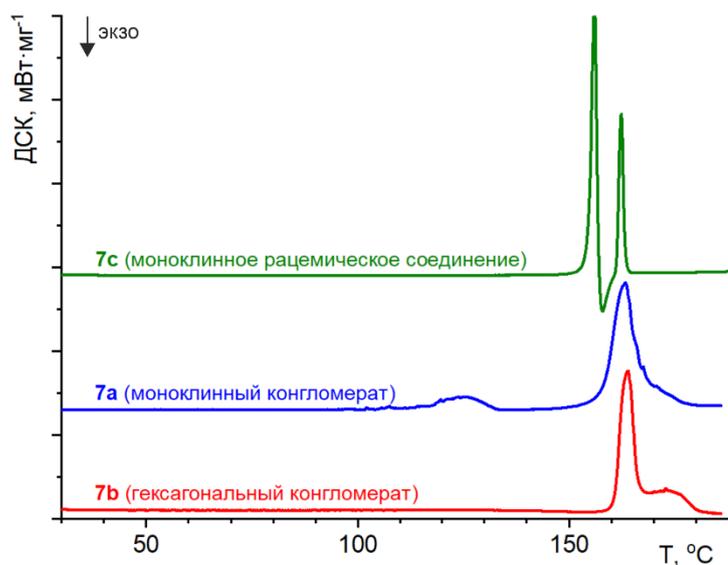


Рисунок 56. ДСК кривые нагрева кристаллических форм соединения **7**.

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**. Эта температура использовалась нами как оценка температуры плавления **7a**. 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.

Согласно данным термомикроскопии, подтвержденным методом порошковой рентгеновской дифрактометрии, твердый образец **7a**, прогретый при 130 °С в течение приблизительно 30 мин., превращается в чистую фазу **7b**. Это подтверждается полным совпадением рентгенограммы отожженного твердого образца (зарегистрированной при комнатной температуре) с теоретической дифрактограммой **7b**. При нагревании кристаллов **7b** не наблюдалось явного плавления ниже 160 °С. К сожалению, нагрев **7c** не позволил визуально разделить процессы плавления **7c**, холодной кристаллизации **7b** и его последующего плавления.

Таким образом, по данным суспензионных экспериментов моноклинный конгломерат **7a** во всем диапазоне температур является метастабильной фазой. При

температуре ниже 110 °С термодинамически предпочтительной фазой является моноклинное рацемическое соединение **7c**, тогда как при более высоких температурах термодинамически предпочтительным становится гексагональный конгломерат **7b**, имеющий самую высокую температуру плавления.

2.1.2.3.2. Кристаллическая структура

Полученные кристаллические формы мы исследовали методом монокристалльного РСА Структуры кристаллов **7a** и **7b** расшифрованы в пространственных группах Зонке $P2_1$ и $P6_5$. Кристалл **7c** представляет собой рацемическое соединение, структура которого расшифрована и уточнена в центросимметричной пространственной группе $P2_1/n$. В случае кристаллов **7a** и **7c** асимметрическая часть ячейки представлена единственной молекулой ($Z' = 1$). В то же время, в случае **7b** в элементарной ячейке находится три кристаллографически независимые молекулы А, В и С, различающиеся разворотом ароматических циклов (рисунок 57). Для молекулы С наблюдается разупорядоченное положение бензильного фрагмента при атоме азота. В ряду серосодержащих 5-гидрокси-3-пирролин-2-онов подобная разупорядоченность была замечена нами ранее для гексагональных кристаллов **5b** и **6b** с одной независимой молекулой в ячейке. Таким образом, для исследуемого соединения *rac-7* нами получены три кристаллические фазы, а именно два конгломерата **7a** и **7b** и рацемическое соединение **7c**.

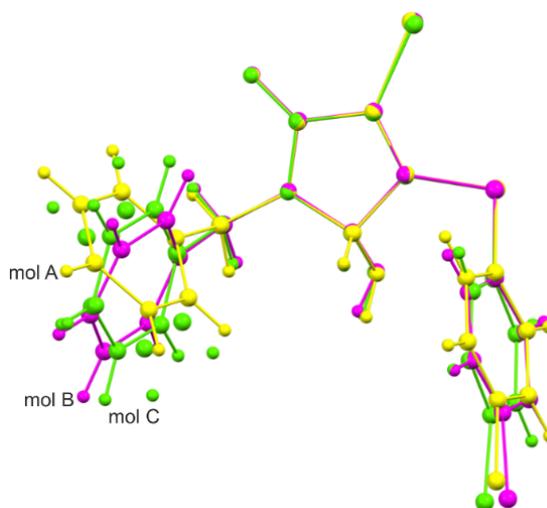


Рисунок 57. Сравнение трех независимых молекул в кристалле **7b**. Минорный компонент разупорядоченности молекулы С показан без связей.

Рассмотрение геометрии молекул **7** в кристаллах **7a**, **7b** и **7c** показывает следующее: у **7a** реализуется трансoidная конформация, а у **7b** и **7c** – цисoidная (рисунок 58а-в). Сравнение трех конформаций в молекулах кристаллов **7a**, **7b** и **7c** показано на рисунке 58г.

Следует отметить, что в кристаллах ожидается наличие трансoidной конформации для молекул тех представителей серосодержащих 5-гидрокси-3-пирролин-2-онов, которые не содержат заместитель в *para*-положении бензильного фрагмента при атоме азота и содержат атом галогена (хлора или брома) в *para*-положении ароматического цикла при атоме серы.

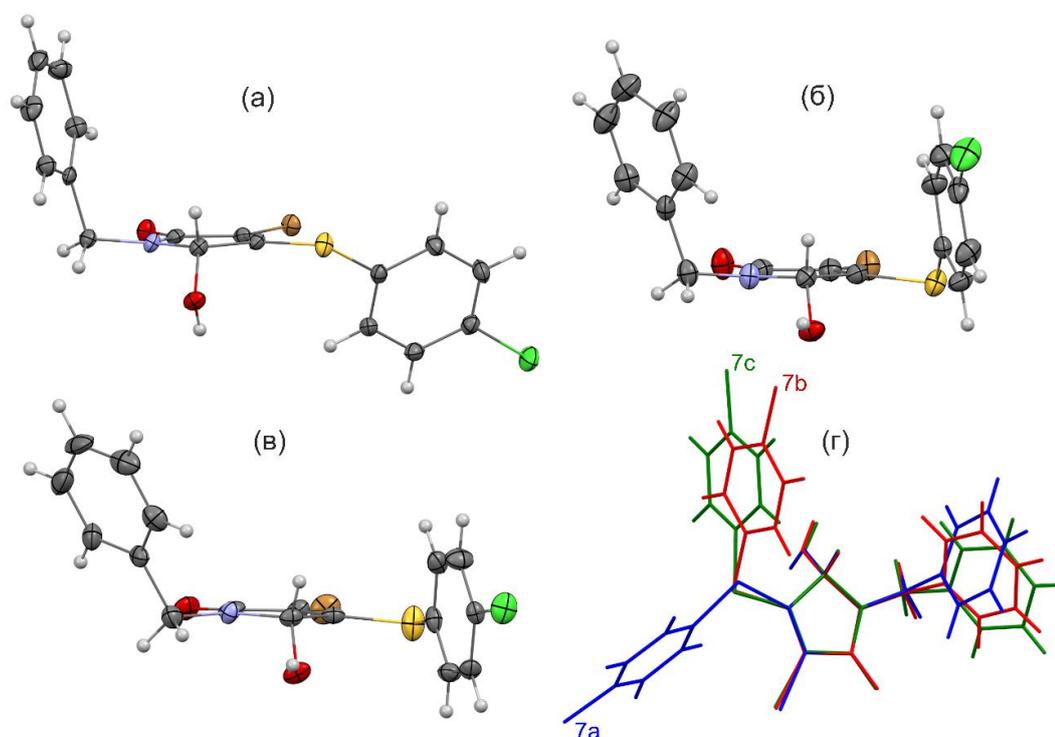


Рисунок 58. Геометрия молекулы в кристаллах **7a** (а), **7b** (молекула А) (б), и **7c** (в). Сравнение трёх конформаций (г). Эллипсоиды анизотропных смещений показаны при 50% вероятности.

Анализ межмолекулярных взаимодействий в кристаллах **7a** и **7b** показал наличие однотипного супрамолекулярного кристаллоформирующего мотива – гомохиральную цепочку, образованную посредством межмолекулярных водородных связей $O5-H5 \cdots O2'$ между гидроксильной и карбонильной группами. Данная цепочка приобретает различную симметрию, определяемую сингонией кристаллов: в моноклинном конгломерате **7a** она реализуется в форме зигзагообразной цепочки вдоль винтовой оси второго порядка (рисунок 59а), а в гексагональном конгломерате **7b** в форме спирали вокруг винтовой оси

шестого порядка. При этом формируются две параллельные спирали, одна из которых образована только молекулами С, а вторая – чередующимися молекулами А и В (рисунок 59б). В целом учитывая молекулярные последовательности от донора к акцептору классической водородной связи, система межмолекулярных водородных связей генерирует левосторонние *M*-спирали (*S*)-энантиомера как для **7a**, так и для **7b**.

В то же время в кристалле моноклинного рацемата **7c** основным супрамолекулярным ассоциатом является гетерохиральная цепочка вдоль плоскости скользящего отражения (рисунок 59г).

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.

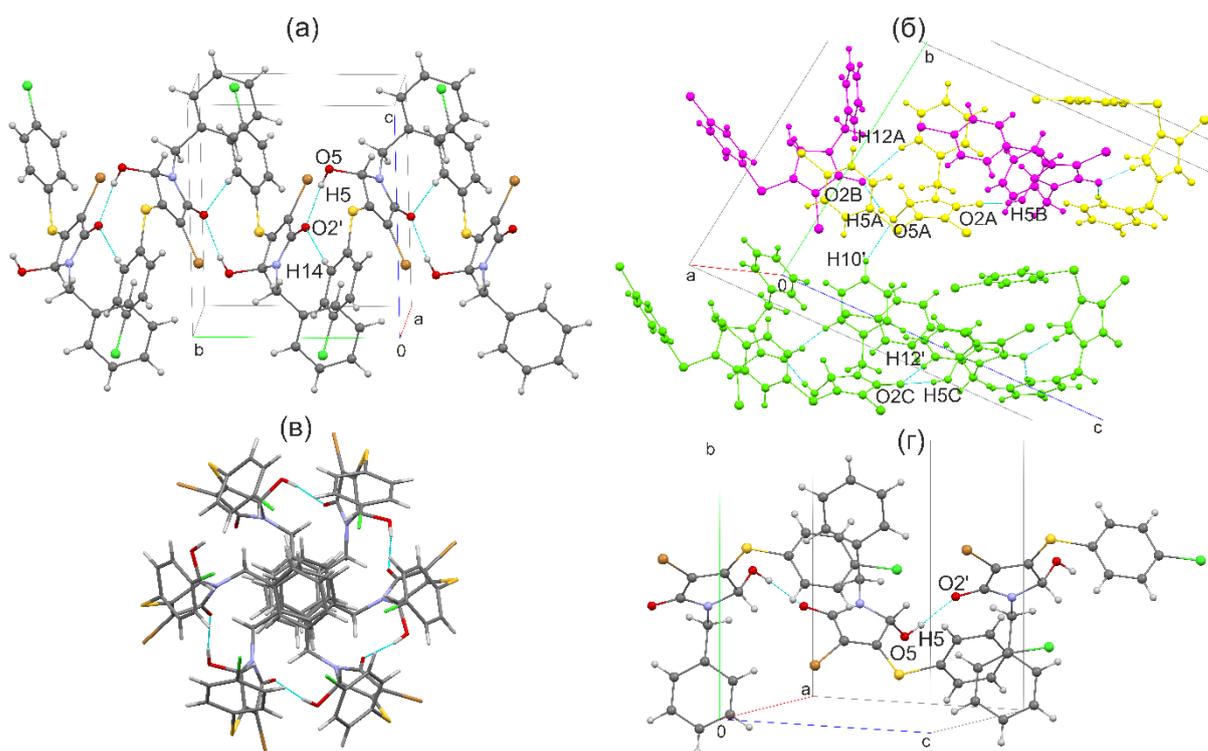


Рисунок 59. Супрамолекулярный ассоциат: водородносвязанная зигзагообразная цепочка в моноклинном конгломерате **7a** (а); водородносвязанная спираль в гексагональном конгломерате **7b** (б, в), гетерохиральная водородносвязанная цепочка в моноклинном рацемате **7c** (г). Для (б) симметрично независимые молекулы показаны разными цветами. Минорный компонент разупорядоченности молекулы С не показан для ясности.

Геометрические параметры классических водородных связей (таблица 13) свидетельствуют о сравнимой прочности водородных связей моноклинного рацемата **7c** и гексагонального конгломерата **7b**, со значительным ослаблением их в кристалле моноклинного конгломерата **7a**. Далее, совокупность вторичных межмолекулярных взаимодействий дополнительно сшивает гомохиральные и гетерохиральную цепочки. В гомохиральных цепочках моноклинного конгломерата **7a** наблюдаются дополнительные С–Н \cdots О взаимодействия с участием атома водорода ароматического цикла при атоме серы (рисунок 59а), в **7b** – дополнительное С–Н \cdots О взаимодействие реализуется с участием атома водорода бензильного фрагмента (рисунок 59б).

Таблица 13. 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 \cdots O(Hal)', Å	Расстояние O(C) \cdots O(Hal)', Å	\angle O(C)–H \cdots O(Hal)', °	Операция симметрии
7a	O5–H5 \cdots O2'	0.81(2)	2.02(2)	2.817(3)	170(4)	$-x, 1/2+y, 1-z$
	C14–H14 \cdots O2'	0.95	2.56	3.496(5)	170	$-x, 1/2+y, 1-z$
7b	O5A–H5A \cdots O2B'	0.85(3)	1.89(3)	2.705(5)	161(5)	$1-y, x-y+1, z-1/3$
	O5B–H5B \cdots O2A'	0.83(3)	1.89(3)	2.716(5)	169(6)	$1-y, x-y+1, z-1/3$
	O5C–H5C \cdots O2C'	0.81(3)	1.93(3)	2.737(5)	173(5)	$x-y, x, z-1/6$
	C12A–H12A \cdots O2B'	0.95	2.67	3.589(8)	162	$1-y, 1+x-y, z-1/3$
	C12–H12 \cdots O2C'	0.95	2.63	3.546(16)	161	$x-y, x, z-1/6$
7c	O5–H5 \cdots O2'	0.839(19)	1.87(4)	2.700(5)	172(5)	$x+1/2, 1/2-y, z+1/2$
	C12–H12 \cdots Br1'	0.95	3.02	3.814	142	$x+1/2, 1/2-y, z+1/2$
	C5–H50 \cdots C11'	1.00	2.86	3.550(5)	127	$x-1/2, 1/2-y, z-1/2$

В свою очередь, гетерохиральная цепочка третьей фазы **7c** поддерживается контактами: С–Н \cdots Hal и Hal \cdots Hal (таблица 13, рисунок 60). Для последнего геометрические параметры следующие: C11 \cdots Br1 3.5095(17) Å; \angle C16–C11 \cdots Br1 148.31(18)°, $1+x, y, 1+z$; \angle C3–Br1 \cdots C11 141.11(16)°, $x-1, y, z-1$.

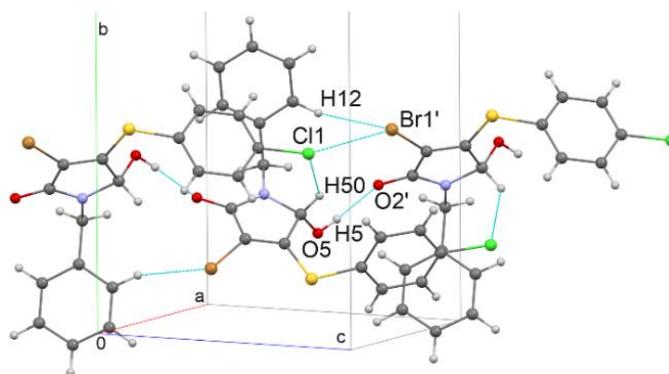


Рисунок 60. Межмолекулярные взаимодействия в кристалле моноклинного рацемата **7c** внутри водородносвязанной цепочки.

2.1.2.3.3. Дополнительные параметры водородной связи

Рассмотрим дополнительные параметры водородной связи на примере кристаллических форм соединения *rac-7* (таблица 14). Для конгломератов **7a** и **7b** атом водорода гидроксильной группы находится вблизи плоскости НЭП кислорода (β) и почти указывает на одну из них (α). Для моноклинного рацемата **7c** найденные геометрические параметры принципиально другие ($\beta = 33.2^\circ$, $\alpha = 10.1^\circ$). Так, в моноклинном рацемическом соединении **7c** наблюдается менее благоприятная взаимная ориентация донорной и акцепторной групп.

Таблица 14. Геометрические параметры водородных связей, найденные в кристаллах **7a**, **7b**, и **7c** по данным монокристалльного РСА и рассчитанные (в скобках) для соответствующих оптимизированных димеров.

Кристалл	Взаимодействие	ОН _d , Å	РН _d , Å	α , °	β , °
7a	O5–H5···O2'	2.023 (1.87)	0.387 (0.515)	44.5 (54.2)	11.0 (16.0)
7b	O5A–H5A···O2B'	1.889 (1.808)	0.578 (0.601)	53.44 (48.5)	17.81 (19.4)
	O5B–H5B···O2A'	1.891	0.391	54.58	11.93
	O5C–H5C···O2C'	1.926	0.614	53.25	18.59
7c	O5–H5···O2'	1.859 (1.802)	1.017 (0.865)	10.1 (22.90)	33.2 (28.7)

Таким образом, 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 (таблица 13), 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.

2.1.2.3.4. Квантово-химические расчеты

Далее мы задались вопросом – является ли невыгодная ориентация донорной и акцепторной групп в **7c** следствием эффекта кристаллической упаковки [210] или это характеристика гетерохирального способа связывания в пределах исследуемого ряда? С целью прояснения этого вопроса мы выполнили квантово-химическую оптимизацию димерных фрагментов, взятых из гомохиральных и гетерохиральных цепочек, на уровне теории РВЕ0/6-31G(d,p). Назовем их условно димер **7a**, димер **7b** (за исходную геометрию взят ассоциат $A \cdots B$) и димер **7c**.

Отметим, что оптимизация 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. Так как контакты относятся к типу взаимодействий замкнутых оболочек, корреляция энергии взаимодействия E_{int} с плотностью потенциальной энергии $v(\mathbf{r})$ в критической точке связи, предложенная Эспинозой, Молинсом и Лекомтом, может быть справедливой [211]. Полученные таким образом

значения E_{int} (таблица 15) в димерах согласуются с прочностью водородных связей в кристаллах по геометрическим параметрам (таблица 13). Интересно, что несмотря на самую слабую классическую водородную связь, сумма всех межмолекулярных взаимодействий в случае димера **7a** самая высокая среди остальных.

Таблица 15. Топологические характеристики критических точек межмолекулярных взаимодействий по данным квантово-химических расчетов для димеров ($\rho(\mathbf{r}_{BCP})$ – электронная плотность, $\nabla^2\rho(\mathbf{r}_{BCP})$ – лапласиан электронной плотности (сумма собственных значений матрицы вторых производных), $v(\mathbf{r}_{BCP})$ – плотность потенциальной энергии, E_{int} – энергия взаимодействия).

Димер	Взаимодействие	$\rho(\mathbf{r}_{BCP})$, а.е.	$\nabla^2\rho(\mathbf{r}_{BCP})$, а.е.	$v(\mathbf{r}_{BCP})$, а.е.	E_{int} , ккал моль ⁻¹	$\sum E_{int}$, ккал моль ⁻¹
7a	O5–H5···O2'	0.0290	0.0848	–0.0212	6.65	14.97
	O5···Br1'	0.0093	0.0315	–0.0058	1.81	
	C6–H7a···Br1'	0.0103	0.0305	–0.0053	1.66	
	C14–H14···O2'	0.0077	0.0261	–0.0052	1.62	
	Br1···H8'–C8'	0.0071	0.0228	–0.0034	1.06	
	O2···H9'–C9'	0.0046	0.0187	–0.0027	0.83	
	Br1···H9'–C9'	0.0051	0.0160	–0.0022	0.70	
	C12–H12···C17'	0.0028	0.0088	–0.0012	0.37	
	C15–H15···H7b'	0.0011	0.0040	–0.0004	0.14	
	C11–H11···C11'	0.0010	0.0034	–0.0004	0.13	
7b	O5–H5···O2'	0.0332	0.1040	–0.0251	7.86	12.66
	C12–H12···O2'	0.0062	0.0235	–0.0038	1.20	
	C17–H17···Br1'	0.0072	0.0250	–0.0036	1.12	
	C18–H18···Br1'	0.0057	0.0186	–0.0026	0.80	
	C12···H7b'–C6'	0.0042	0.0133	–0.0018	0.57	
	C11···H14'–C14'	0.0035	0.0119	–0.0014	0.43	
	C11···H8'–C8'	0.0032	0.0107	–0.0014	0.42	
	C11···H50'–C5'	0.0020	0.0063	–0.0008	0.25	
7c	O2···H5'–O5'	0.0313	0.1058	–0.0237	7.42	13.82
	Br1···H50'–C5'	0.0107	0.0304	–0.0054	1.68	

Br1...C11'	0.0071	0.0207	-0.0035	1.09
Br1...C15'	0.0069	0.0194	-0.0031	0.98
O2...H12'-C12'	0.0046	0.0178	-0.0026	0.83
C14-H14...C11'	0.0052	0.0183	-0.0023	0.72
C9...H17'-C17'	0.0042	0.0130	-0.0018	0.56
C5-H50...C11'	0.0039	0.0129	-0.0017	0.53

Отрицательные области лапласиана электронной плотности $\nabla^2\rho(\mathbf{r})$ помогают выявить концентрацию заряда валентной оболочки. 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 б1).

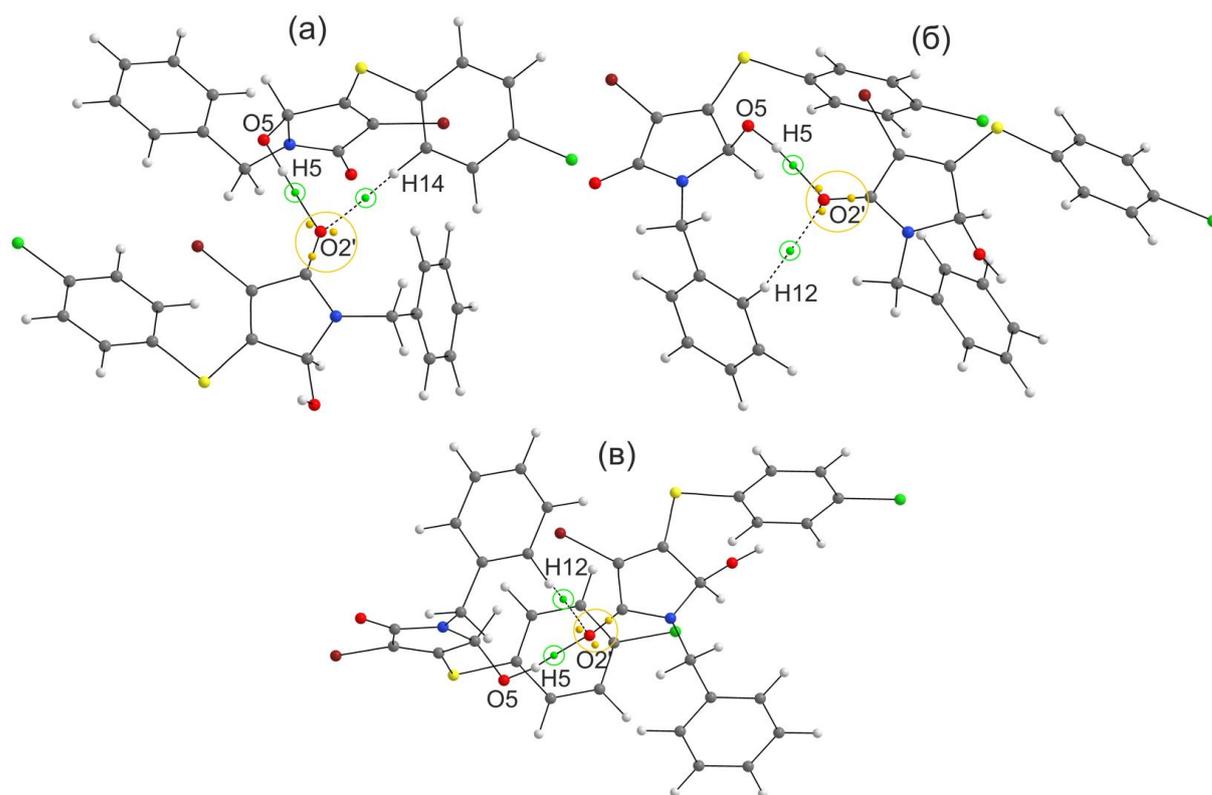


Рисунок б1. Оптимизированные димеры **7a** (а), **7b** (б) и **7c** (в). Критические точки связи (3, -1) выделены зеленым цветом, критические точки в лапласиане электронной плотности $\nabla^2\rho(\mathbf{r})$ (3, +3) выделены желтым.

Для более детального изучения межмолекулярных взаимодействий мы провели оптимизацию геометрии гомохиральных и гетерохиральных кристаллов с последующим топологическим анализом теоретического периодического $\rho(\mathbf{r})$. Для этого были выбраны моноклинные кристаллы **7a** и **7c**, в которых реализуются гомо- и гетерохиральные цепочки соответственно.

Сравнивая расчетные (таблица 16) и экспериментальные (таблица 13) данные для кристаллов **7a** и **7c**, можно отметить более прочную связь O5–H5···O2' в **7c** (9.23 против 13.01 ккал·моль⁻¹), которая находится в соответствии с геометрическими параметрами, а именно, более коротким расстоянием O5···O2' в **7c**. Расчетные данные также подтверждают наличие дополнительного сшивания внутри гомохиральной спирали **7a** за счет межмолекулярного взаимодействия C14–H14···O2', а также наличие четырех дополнительных взаимодействий, стабилизирующих гетерохиральную цепочку кристалла **7c**.

Таблица 16. Избранные топологические характеристики критических точек межмолекулярных взаимодействий по данным квантово-химических расчетов для оптимизированных кристаллических структур **7a** и **7c** ($\rho(\mathbf{r}_{\text{BCP}})$ – электронная плотность, $\nabla^2\rho(\mathbf{r}_{\text{BCP}})$ – лапласиан электронной плотности (сумма собственных значений матрицы вторых производных), $v(\mathbf{r}_{\text{BCP}})$ – плотность потенциальной энергии, E_{int} – энергия взаимодействия).

Кристалл	Взаимодействие	$\rho(\mathbf{r}_{\text{BCP}})$, а.у.	$\nabla^2\rho(\mathbf{r}_{\text{BCP}})$, а.у.	$v(\mathbf{r}_{\text{BCP}})$, а.у.	E_{int} , ккал моль ⁻¹
7a	O5–H5···O2'	0.0308	0.1131	-0.0294	9.23
	C14–H14···O2'	0.0084	0.0324	-0.0043	1.35
7c	O5–H5···O2'	0.0390	0.1394	-0.0415	13.01
	C11···Br1'	0.0082	0.0228	-0.0045	1.39
	C14–H12···Br1'	0.0093	0.0262	-0.0043	1.34
	C5–H50···C11'	0.0088	0.0255	-0.0050	1.56
	C14–H14···C11'	0.0062	0.0184	-0.0031	0.97

Таким образом, термохимическими и рентгеноструктурными методами обнаружено редкое фазовое поведение соединения **7**, заключающееся в образовании моноклинного и гексагонального конгломератов и моноклинного рацемического соединения. В результате суспендирования при перемешивании твердой фазы в

углеводородах при комнатной температуре воспроизводимо образуется моноклинное рацемическое соединение, тогда как обычная кристаллизация из раствора приводит к образованию смеси двух конгломератов. Термохимические данные в совокупности с данными суспензионных экспериментов свидетельствуют о том, что моноклинный конгломерат метастабилен во всем диапазоне температур, моноклинный рацемический кристалл устойчив при н.у. (20 °С) до 110 °С, а гексагональный конгломерат устойчив при повышенных температурах выше 110 °С. Существенное структурное отличие гомо- и гетерохиральных кристаллов заключается в оптимальной взаимной ориентации донорных и акцепторных групп водородных связей для первого случая и неблагоприятной взаимной ориентации для второго.

Наши исследования кристаллизации производных серосодержащих 5-гидрокси-3-пирролин-2-онов показали, 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 трансoidной конформации; активация атомов водорода ароматического цикла при сере в плане образования ими неклассической водородной связи С–Н \cdots О, 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. С привлечением методов квантовой химии

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.

2.2. *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 [212]. Структурная формула соединений и частичная нумерация представлены на схеме 13.

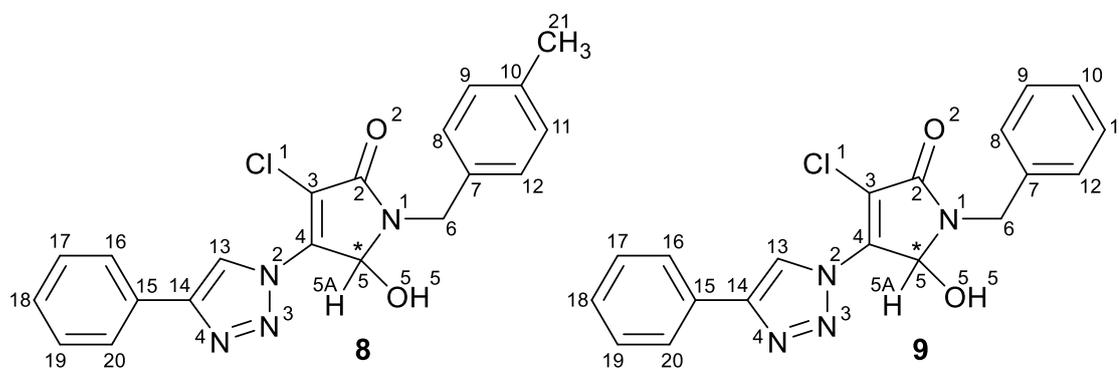


Схема 13. Структурные формулы соединений *rac*-8 и *rac*-9.

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) нами выделены из смеси два монокристалла, имеющие небольшие различия в огранке. Кристаллическая структура кристалла **8a** расшифрована в моноклинной хиральной пространственной группе $P2_1$. Асимметрическая часть ячейки представлена единственной молекулой ($Z = 2$, $Z' = 1$). Исследованный монокристалл образован (*S*)-энантиомером, образец в целом

представляет собой рацемический конгломерат. Структура кристалла **8b** расшифрована в моноклинной сингонии в пространственной группе $C2/c$. В асимметрической части ячейки находится одна молекула ($Z = 8, Z' = 1$), образец представляет собой рацемическое соединение.

Рассмотрим конформацию молекулы в кристаллах **8a** и **8b**. Что касается заместителей при центральном фрагменте молекулы – пирролиноновом кольце – то *para*-толильный фрагмент и гидроксильная группа расположены по одну сторону от него в кристалле **8a** (рисунок 62a), и по разные стороны в кристалле **8b** (рисунок 62б).

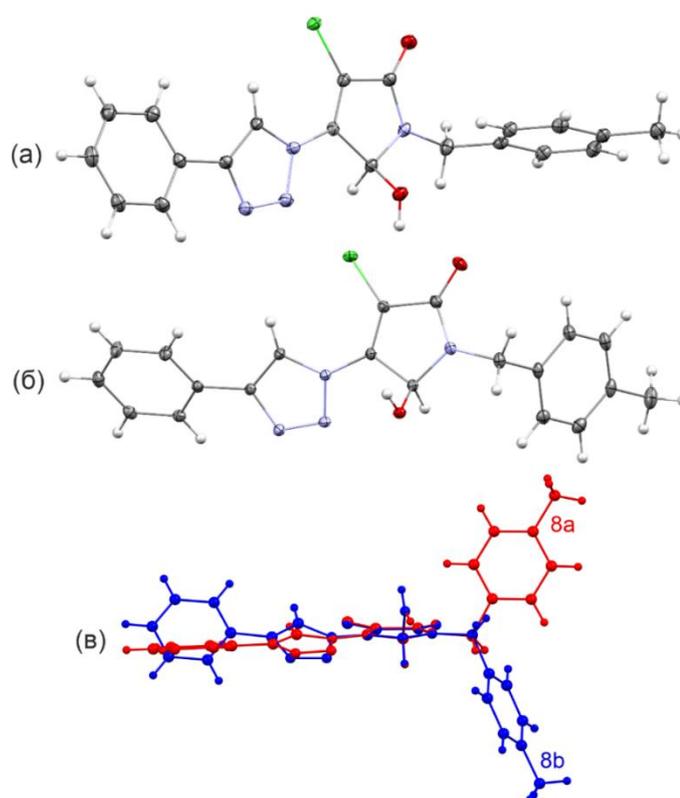


Рисунок 62. Геометрия молекулы в кристаллах **8a** (a) и **8b** (б). Эллипсоиды анизотропных смещений показаны при 50% вероятности. Сравнение двух конформаций в молекулах кристаллов **8a** и **8b** (в).

Общая конформация молекулы может быть представлена набором торсионных углов вдоль одинарных связей между ароматическими фрагментами (таблица 17). Отметим, что в кристалле **8a** наблюдается существенное уплощение молекулы во фрагменте, несущем пирролиноновый и триазольный гетероциклы и связанный с последним фенильный цикл – соответствующие торсионные углы вдоль соединяющих их

одинарных связей имеют небольшое значение. В то же время бензильный фрагмент повернут относительно пирролинового кольца неожиданным образом – так, во фрагменте N1–C6–C7–C8 наблюдается полностью заслоненная конформация, которую мы не фиксировали ранее для соединений с аналогичным структурным фрагментом.

В кристалле **8b** фрагмент, несущий пирролиновый цикл, триазольный и соседний с последним фенильный цикл, является неплоским, что выражается в существенных значениях ключевых торсионных углов. Отметим также принципиально другой разворот пара-толильного фрагмента относительно центрального гетероцикла.

Таблица 17. Избранные торсионные углы молекул (*S*)-**8a**, (*S*)-**8b** и (*S*)-**9** в кристаллах форм **8a**, **8b** и **9** по данным монокристалльного РСА.

Торсионный угол τ , °	8a	8b	9
N1–C6–C7–C8	–172.4(3)	–94.77(14)	–175.9(6)
C5–N1–C6–C7	–101.0(4)	–90.18(14)	–95.0(8)
C5–C4–N2–N3	–7.9(5)	30.38(16)	–8.7(10)
C3–C4–N2–C13	–5.9(6)	22.1(2)	–9.0(13)
C13–C14–C15–C16/C20	15.4(6)	24.40(19)	12.4(12)

В кристалле **8a** посредством межмолекулярной водородной связи O5–H5···N4' формируется гомохиральная водородносвязанная цепочка вдоль оси *0b*, образованная винтовой осью второго порядка (рисунок 63). Интересно отметить, что 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. Геометрические параметры классических и неклассических водородных связей приведены в таблице 18.

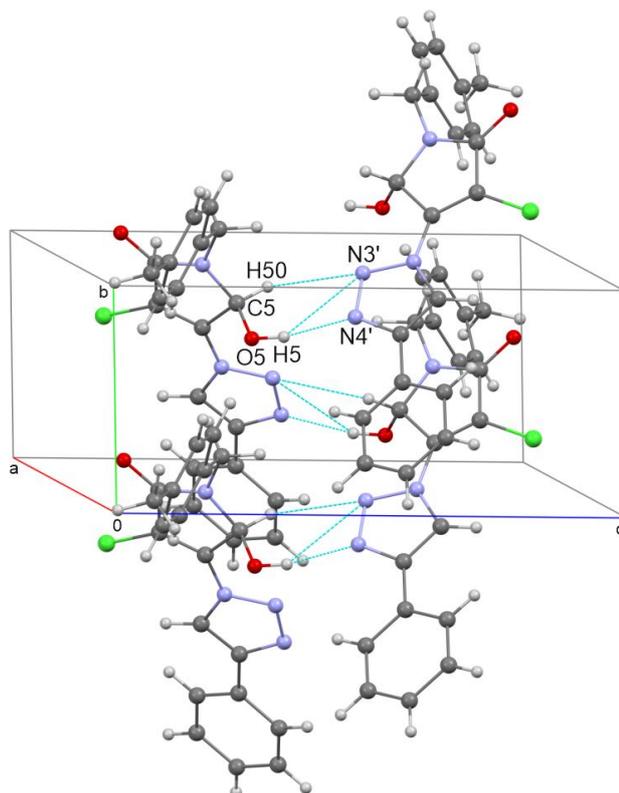


Рисунок 63. Водородносвязанная гомохиральная цепочка в кристалле **8a**, образованная посредством O–H \cdots N и C–H \cdots N взаимодействий.

Таблица 18. Параметры водородных связей, формирующих гомохиральные цепочки в кристаллах по данным монокристалльного РСА.

Кристалл	Взаимодействие	Расстояние O(C)–H, Å	Расстояние H \cdots N(O)', Å	Расстояние O(C) \cdots N(O)', Å	\angle O(C)–H \cdots N(O)', °	Операция симметрии
8a	O5–H5 \cdots N4'	0.84	1.93	2.755(3)	167	1–x, 1/2+y, 1–z
	O5–H5 \cdots N3'	0.84	2.69	3.371(3)	140	
	C5–H5A \cdots N3'	1.00	2.71	3.421(5)	129	
8b	O5–H5 \cdots N4'	0.84	1.97	2.7944(13)	167	1/2–x, y–1/2, 1/2–z
	O5–H5 \cdots N3'	0.84	2.84	3.5992(13)	151	
	C13–H13 \cdots O5'	0.95	2.30	3.1864(14)	154	
	C16–H16 \cdots O5'	0.95	2.70	3.606	161	
9	O5–H5 \cdots N4'	0.84	1.95	2.773(8)	164	1–x, y–1/2, 1–z
	O5–H5 \cdots N3'	0.84	2.78	3.462(8)	139	
	C5–H5A \cdots N3'	1.00	2.75	3.509(9)	133	

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 64, таблица 19).

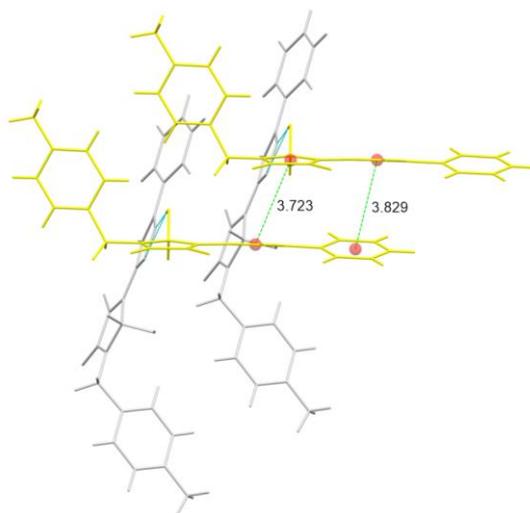


Рисунок 64. 1,3-Вторичное сшивание гомохиральной цепочки посредством $\pi \cdots \pi$ взаимодействий в кристалле рацемического конгломерата **8a**.

Таблица 19. Геометрические параметры $\pi \cdots \pi$ взаимодействий в исследуемых кристаллах по данным монокристалльного РСА.

Кристалл	Цикл	Межцентроидное расстояние Cg1 \cdots Cg2, Å	Двугранный угол между плоскостями циклов, °	Расстояние Cg1 \cdots плоскость Cg2, Å	Расстояние Cg2 \cdots 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)

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 65). При этом взаимная ориентация молекул в составе цепочки иная, результатом чего является принципиально другое вторичное 1,2-сшивание – а именно, два С–Н \cdots О взаимодействия с участием гидроксильного атома кислорода и атомов водорода фенильного и триазольного циклов. Параметры вышеперечисленных взаимодействий приведены в таблице 18.

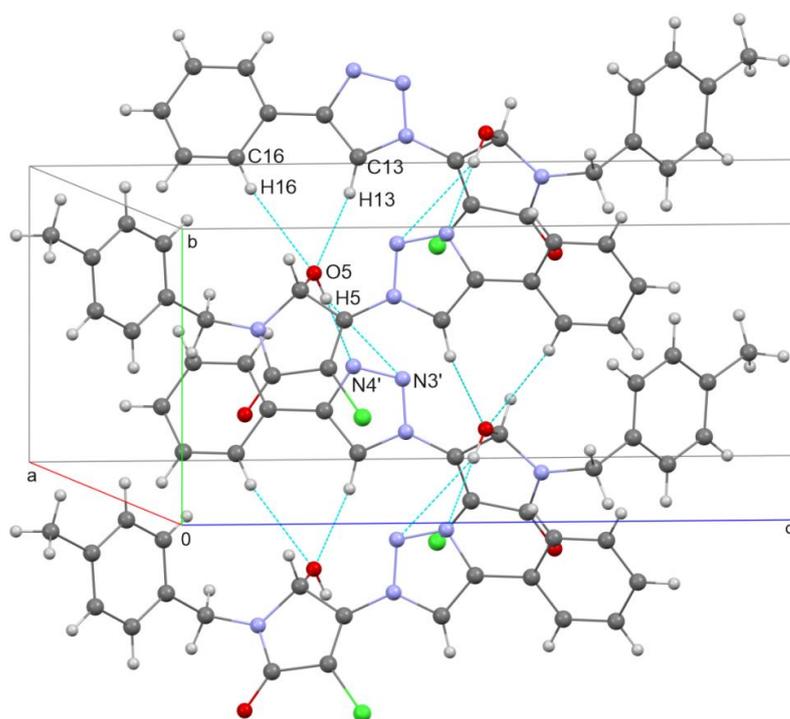


Рисунок 65. Гомохиральные водородосвязанные цепочки в кристаллах рацемического соединения **8b**.

В кристалле рацемического соединения **8b**, в отличие от хирального кристалла **8a**, $\pi\cdots\pi$ взаимодействия реализуются не внутри водородосвязанной цепочки, а сшивают соседние цепочки как одинаковой, так и противоположной хиральности (рисунок 66). Геометрические параметры данных $\pi\cdots\pi$ контактов приведены в таблице 19.

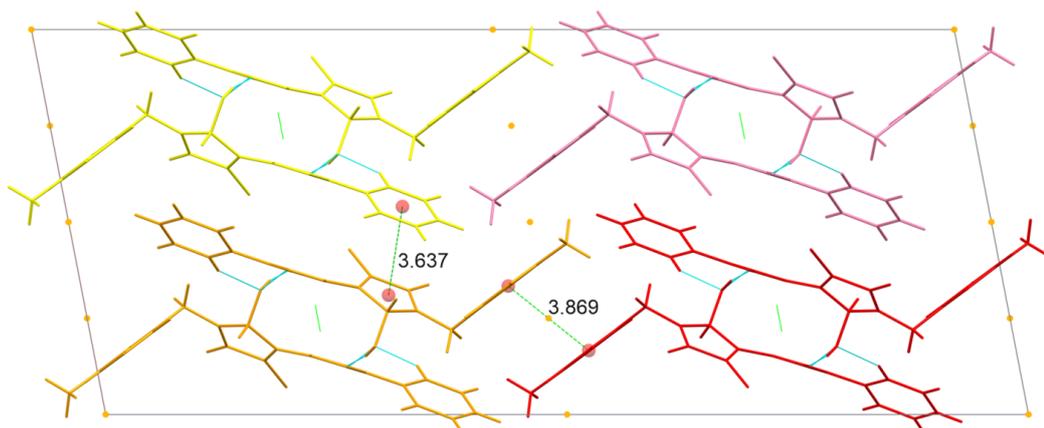


Рисунок 66. $\pi \cdots \pi$ Взаимодействия в кристалле рацемического соединения **8b**. Оранжевая и желтая гомохиральные цепочки (*S*)-конфигурации, красная и розовая гомохиральные цепочки – (*R*)-конфигурации.

Чтобы выяснить, какая фаза является термодинамически более предпочтительной, мы осуществили длительное интенсивное перемешивание суспензии исходного образца **8** в ацетонитриле при комнатной температуре. По данным порошковой дифрактометрии образец, полученный таким образом, представлен чистым рацемическим конгломератом **8a**, что указывает на его термодинамическую стабильность (рисунок 67).

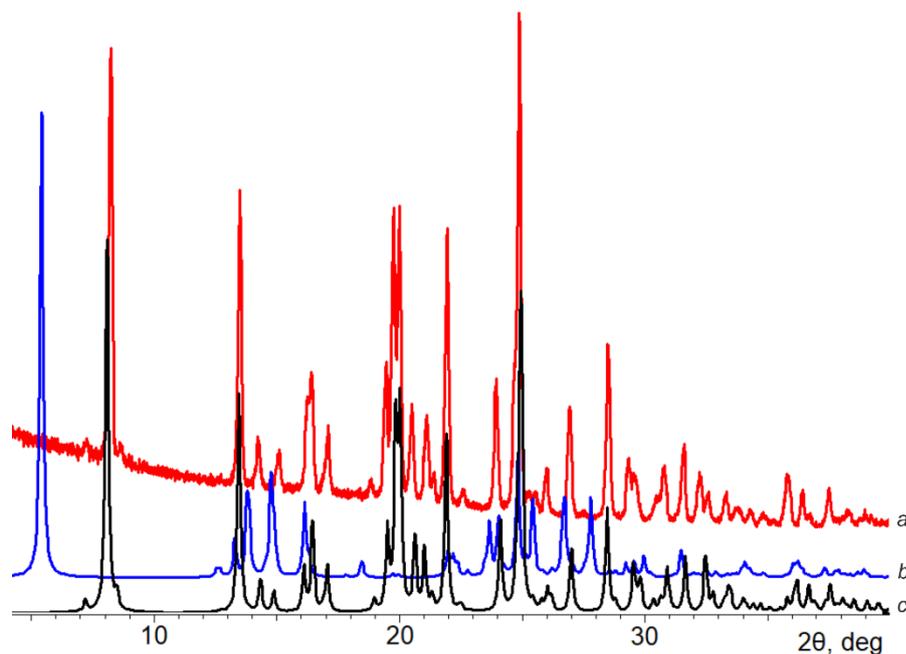


Рисунок 67. Дифрактограмма полученного суспензионного порошка (кривая *a*) в сравнении с теоретическими дифрактограммами двух фаз исследованного соединения **8** (кривая *b* – рацемическое соединение **8b**, кривая *c* – рацемический конгломерат **8a**).

Термограмма суспензионного образца демонстрирует узкий эндотермический пик при 214 ± 0.2 °С, соответствующий плавлению данной формы с следующим непосредственно за ним экзотермическим пиком термической деструкции вещества (рисунок 68). Избежать разложения расплава и провести его кристаллизацию не удалось даже при высоких скоростях сканирования и переходе к циклу охлаждения до завершения плавления.

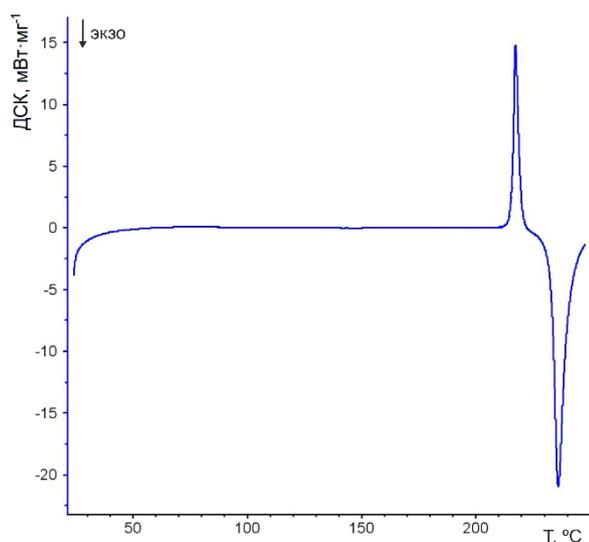


Рисунок 68. ДСК термограмма плавления суспензионного образца соединения **8**.

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, асимметричная часть ячейки представлена единственной молекулой ($Z = 2$, $Z' = 1$). Соответственно, конформация молекулы одинакова с таковой в кристалле **8a** (рисунок 69). Исследованный монокристалл образован (*S*)-энантиомером. Таким образом, образец представляет собой рацемический конгломерат.

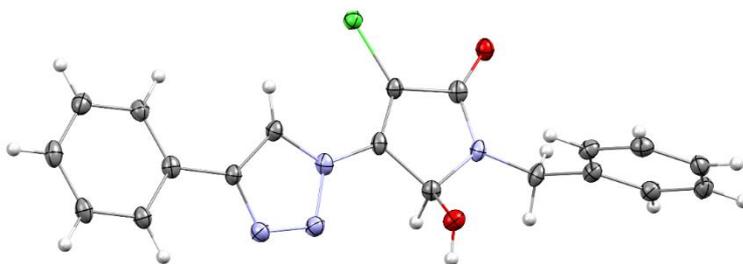


Рисунок 69. Геометрия молекулы в кристалле **9**. Эллипсоиды тепловых колебаний приведены с 50% вероятностью.

В кристалле рацемического когломерата **9** посредством $O-H\cdots N$ водородных связей формируется аналогичная кристаллу **8a** гомохиральная цепочка вдоль оси $0b$, которая характеризуется аналогичным 1,2-вторичным сшиванием посредством $O-H\cdots N$ и $C-H\cdots O$ взаимодействий (таблица 20). 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 (таблица 19).

В кристаллах рацемических конгломератов **8a** и **9** межмолекулярные взаимодействия между атомом хлора $Cl1$ и атомом кислорода $O2$ сшивают соседние водородносвязанные цепочки между собой (рисунок 70, таблица 20).

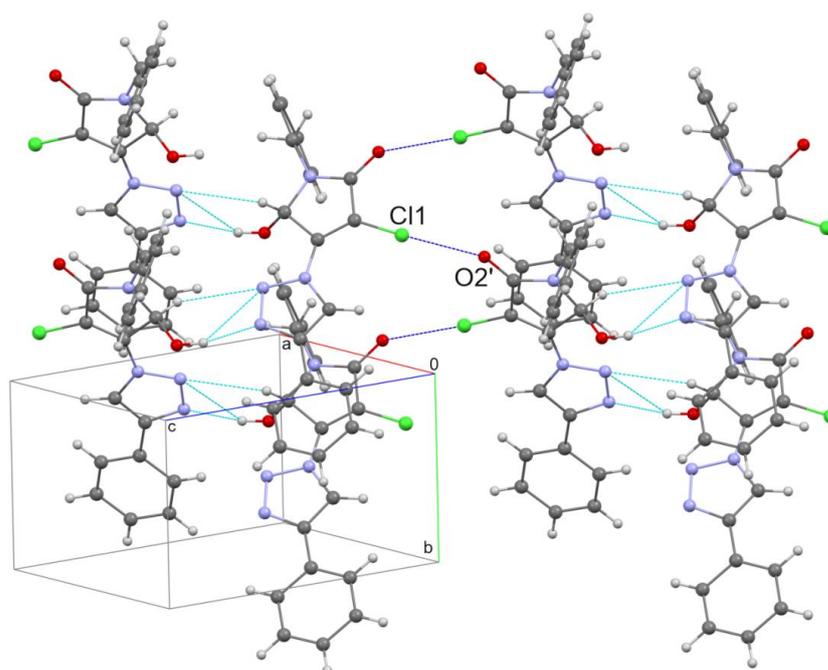


Рисунок 70. Соединение соседних гомохиральных цепочек в рацемических конгломератах на примере кристалла **9**.

Таблица 20. Параметры галогенных связей в кристаллах **8a** и **9** по данным монокристалльного РСА.

Кристалл	Расстояние C11...O2', Å	∠C3–C11...O2', °	∠C11...O2'– C2', °	Операция симметрии
8a	2.933(3)	171.11(14)	137.8(3)	1–x, y–1/2, –z
9	2.925(6)	177.4(3)	134.2(5)	–x, 1/2+y, –z

Таким образом, при переходе к 5-гидрокси-3-пирролин-2-онам с фенилтриазольным заместителем меняется система взаимодействий: вместо классической водородной O–H...O связи реализуется межмолекулярная O–H...N связь с дополнительным внутренним сшиванием в кристаллах, реализуемое за счет слабых вторичных π...π взаимодействий в кристаллах.

В рамках заявленной цели настоящей работы отметим, что в исследованных двух образцах фенилтриазолов наблюдается устойчивое гомохиральное распознавание на уровне 1D.

3. ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исследованные соединения.

rac-5-Гидрокси-1-(4-метилбензил)-3-хлор-4-[(4-хлорфенил)сульфанил]-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-он (*rac*-1).

rac-3-Бром-5-гидрокси-1-(4-метилбензил)-4-[(4-хлорфенил)сульфанил]-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-он (*rac*-2).

rac-3-Бром-5-гидрокси-1-(4-метилбензил)-4-[(4-метилфенил)сульфанил]-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-он (*rac*-3).

rac-1-Бензил-3-бром-5-гидрокси-4-фенилсульфанил-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-он (*rac*-4).

rac-1-Бензил-3-бром-5-гидрокси-4-[(4-метилфенил)сульфанил]-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-он (*rac*-5).

rac-1-Бензил-5-гидрокси-3-хлор-4-[(4-хлорфенил)сульфанил]-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-он (*rac*-6).

rac-1-Бензил-3-бром-5-гидрокси-4-[(4-хлорфенил)сульфанил]-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-он (*rac*-7).

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 (*rac*-8).

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 (*rac*-9).

Рентгеноструктурный анализ монокристалла **1a** проведен на автоматическом трехкружном дифрактометре Bruker SMART APEX II CCD: графитовый монохроматор, $\lambda(\text{Mo } K\alpha) = 0.71073 \text{ \AA}$, ось осцилляции ω с шагом 0.5° . Рентгеноструктурное исследование монокристаллов **1b**, **2**, **3**, **4**, **5a**, **5b**, **6a**, **6b**, **7a**, **7c** выполнено на автоматическом четырехкружном дифрактометре Bruker KAPPA APEX II CCD: графитовый монохроматор, $\lambda(\text{Mo } K\alpha) = 0.71073 \text{ \AA}$, ω/φ -сканирование с шагом 0.5° . Монокристалльное рентгеноструктурное исследование кристалла **7b** выполнено на автоматическом трёхкружном дифрактометре Bruker D8 QUEST с двумерным детектором PHOTON III и микрофокусной рентгеновской трубкой I μ S DIAMOND ($\lambda(\text{Mo } K\alpha) = 0.71073 \text{ \AA}$), ω/φ -сканирование с шагом 0.5° . Сбор и индексирование данных, определение и уточнение параметров элементарной ячейки проведены с использованием пакета программ APEX

(Bruker AXS). Эмпирическая коррекция поглощения на основе формы кристалла, дополнительная сферическая коррекция поглощения и учет систематических ошибок проведены по программе *SADABS* [213]. Монокристалльные рентгеноструктурные эксперименты кристаллов **8a**, **8b**, **8c** выполнены на дифрактометре Rigaku XtaLab Synergy S [$\lambda(\text{Cu } K\alpha) = 1.54184 \text{ \AA}$]. Сбор, редактирование данных и уточнение параметров элементарных ячеек выполнены в программе *CrysAlisPro*, учет поглощения выполнен с использованием программы *ABSPACK*. Структуры расшифрованы прямым методом программой *SHELXT* [214] и уточнены полноматричным методом наименьших квадратов по F^2 программой *SHELXL* [215] в пакете программ *Olex2* [216]. Неводородные атомы уточнены в анизотропном приближении. Позиции атомов водорода Н(О) были определены с помощью разностных карт электронной плотности и эти атомы уточнены изотропно. Атомы водорода метильных групп были помещены в вычисленное положение и уточнялись поворотом группы с идеализированными валентными углами. Остальные атомы водорода помещены в геометрически рассчитанные положения и включены в уточнение в модели «наездника». Определение абсолютной конфигурации было произведено с помощью параметра Флака [217]. Расчёты в основном проводились с использованием пакета программ *WinGX* [218]. Анализ межмолекулярных взаимодействий и рисунки выполнены с использованием программ *PLATON* [219] и *Mercury* [207]. Кристаллографические данные структур депонированы в КБСД и могут быть свободно получены по запросу на сайте: www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif. Регистрационные номера и важнейшие характеристики приведены в таблицах 21-23.

Порошковая дифрактометрия. Рентгенодифракционные эксперименты были выполнены на рентгеновском дифрактометре «Bruker D8 Advance», оснащённом приставкой Vario и линейным координатным детектором Vantec. Использовано $\text{Cu } K\alpha_1$ излучение (1.54063 \AA), монохроматизированное изогнутым монохроматором Йохансона. Режим работы рентгеновской трубки: 40 кВ и 40 мА. Эксперименты выполнены при комнатной температуре в геометрии Брэгга-Брентано с плоским образцом. Образцы в виде порошка наносились на поверхность пластинки монокристаллического кремния, обладающей минимальным фоновым рассеянием. Порошковые дифрактограммы регистрировались с шагом 0.008° в диапазоне углов рассеяния 2θ : от 3° до 90° (**1a**, **1b**, **6a**, **7c**), от 3° до 92° (**4**), от 3° до 50° (**5a**, **5b**), от 5° до 70° (**6b**), от 3° до 60° (**7a**, **7b**), от 2° до 80° (**8a**, **8b**, **9**) и временем набора спектра в точке: 0.1-5 сек (**1a**, **1b**), 0.1-1 сек (**4**, **8a**, **8b**, **9**), 0.5

сек (**5a**) и 1 сек (**5b**, **7a**, **7b**), 5 сек (**6a**), 6 сек (**6b**), 18 сек (**7c**). Для образца было получено несколько дифрактограмм в различных экспериментальных режимах и с различным временем набора данных, сравнение которых позволяло контролировать стабильность образцов во времени. Так как результаты экспериментов показали стабильность образца и неизменность дифракционных картин, серии дифрактограмм для образца были просуммированы.

ДСК термограммы были получены на приборе Netzsch DSC 204 F1 Phoenix (τ -сенсор) в алюминиевых тиглях при скорости сканирования 5 K мин^{-1} . Масса образцов составляла около 1-2 мг при определении температуры и энтальпии переходов. Взвешивание образцов производилось на весах Sartorius CPA 2P. Калибровка теплового потока и температурной шкалы контролировалась с использованием в качестве стандартов образцов индия и нафталина.

ИК спектры соединений получали на фурье-спектрометре Bruker Tensor 27 FTIR в диапазоне волновых чисел $4000\text{-}400 \text{ см}^{-1}$ в твердом состоянии (в качестве носителя использовали нуйол, образец прессовали между пластинами KBr).

Квантово-химические расчеты выполнены в рамках теории функционала плотности с использованием пакета программ Gaussian 16 [220]. Оптимизация геометрии выполнялась без ограничений по симметрии. Использовали гибридный функционал PBE0 [221, 222] и базисный набор 6-31G(d,p) [223]. Топологический анализ функции распределения электронной плотности выполнен в рамках теории «Атомы в молекулах» [224] с использованием программы AIMAll [225].

Оптимизация геометрии кристаллических структур **6a** и **6b**, расчет волновых функций и вычисление частот гармонических колебаний вместе с интенсивностями ИК выполнены с помощью программы CRYSTAL14 [208] с использованием гибридного функционала PBE0 [221, 222] и стандартного базисного набора 6-31G [223]. Оптимизация геометрии кристаллов **7a**, **7c** и расчет периодической волновой функции проводились на уровне $\omega\text{B97X/rob-TZVP-rev2}$ [226, 2278] с использованием программного обеспечения CRYSTAL17 [228]. Начальная геометрия была взята из данных XRD. Координаты атомов оптимизировали при постоянных параметрах ячейки. Использовалась встроенная программа топологического анализа периодических систем TOPOND2014 [229, 230].

Таблица 21. Основные кристаллографические параметры структур 1-4 по рентгенодифракционным данным для монокристаллов.

Соединение	1a	1b	2	3	4
Формула	C ₁₈ H ₁₅ Cl ₂ NO ₂ S		C ₁₈ H ₁₅ BrClNO ₂ S	C ₁₉ H ₁₈ BrNO ₂ S	C ₁₇ H ₁₄ BrNO ₂ S
Молекулярная масса	380.27		424.73	404.3	376.26
Температура, К	293(2)	293(2)	296 (2)	296(2)	296 (2)
Кристаллографический класс	моноклинный	триклинный	триклинный	триклинный	триклинный
Пространственная группа	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i> (No. 14)	<i>P</i> $\bar{1}$ (No. 2)	<i>P</i> $\bar{1}$ (No. 2)	<i>P</i> $\bar{1}$ (No. 2)	<i>P</i> $\bar{1}$ (No. 2)
Параметры элементарной ячейки: <i>a</i> , <i>b</i> , <i>c</i> , Å; α , β , γ , °	9.366(6), 7.575(5), 25.180(16); 90 91.209(9), 90	7.684(2), 9.176(3), 13.030(4); 90.990(13), 101.183(14), 94.229(13)	7.835(8), 9.097(9), 12.986(13); 91.979(13), 98.811(1), 96.591(13)	8.346(5), 10.996(7), 11.741(7); 112.847(8), 106.876(8), 97.258(9)	8.004(3), 9.707(4), 22.419(10); 97.028(5), 96.616(5), 100.257(5)
Объем элементарной ячейки, Å ³	1786.0(19)	898.4(5)	907.3(15)	914.7(10)	1684.3(12)
<i>Z</i> / <i>Z'</i>	4 / 1	2 / 1	2 / 1	2 / 1	4 / 2
Вычисленная плотность, г см ⁻³	1.414	1.406	1.555	1.468	1.484
Размер кристалла, мм ³	0.541 × 0.337 × 0.311	0.405 × 0.372 × 0.337	0.573 × 0.329 × 0.138	0.529 × 0.392 × 0.321	0.493 × 0.283 × 0.107
Коэффициент поглощения, мм ⁻¹	0.490	0.487	2.537	2.372	2.570
<i>F</i> (000)	784	392	428	412	760
Диапазон сбора отражений по θ , °	2.175-25.246	2.227-25.248	2.257-26.999	2.027-27.000	1.849-23.146
Диапазон индексов	-11 ≤ <i>h</i> ≤ 11, -6 ≤ <i>k</i> ≤ 9, -30 ≤ <i>l</i> ≤ 30	-7 ≤ <i>h</i> ≤ 9, -11 ≤ <i>k</i> ≤ 10, -15 ≤ <i>l</i> ≤ 11	-10 ≤ <i>h</i> ≤ 10, -11 ≤ <i>k</i> ≤ 11, -16 ≤ <i>l</i> ≤ 16	-10 ≤ <i>h</i> ≤ 10, -14 ≤ <i>k</i> ≤ 14, -14 ≤ <i>l</i> ≤ 14	-8 ≤ <i>h</i> ≤ 8, -10 ≤ <i>k</i> ≤ 10, -24 ≤ <i>l</i> ≤ 24
Измерено отражений / независимых отражений (<i>R</i> _{int})	11741 / 3233 (0.0789)	8039 / 3169 (0.0820)	7668 / 3888 (0.0818)	7745 / 3925 (0.0817)	10032 / 4733 (0.0673)
<i>R</i> σ	0.0886	0.1256	0.1019	0.1545	0.0900
Полнота к углу $\theta = 25.242^\circ$, %	99.7	97.5	99.1	98.9	99.3
<i>T</i> _{max} / <i>T</i> _{min}	0.7452 / 0.6391	0.5449 / 0.2910	0.721 / 0.324	0.516 / 0.367	0.771 / 0.364
Число наблюдаемых отражений [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]	1526	1505	2465	1846	3106
Количество отражений / число ограничений / число параметров	3233 / 1 / 223	3169 / 1 / 226	3888 / 0 / 219	3925 / 0 / 220	4733 / 0 / 399

Добротность подгонки	0.988	0.933	0.941	0.931	0.926
$R [I > 2\sigma(I)]$	$R1 = 0.0516,$ $wR2 = 0.1074$	$R1 = 0.0768,$ $wR2 = 0.1719$	$R1 = 0.0552,$ $wR2 = 0.1238$	$R1 = 0.0622,$ $wR2 = 0.1254$	$R1 = 0.0427,$ $wR2 = 0.0824$
R (по всем отражениям)	$R1 = 0.1265,$ $wR2 = 0.1355$	$R1 = 0.1542,$ $wR2 = 0.2103$	$R1 = 0.0888,$ $wR2 = 0.1399$	$R1 = 0.1481,$ $wR2 = 0.1581$	$R1 = 0.0773,$ $wR2 = 0.0916$
Остаточные экстремумы электронной плотности, $e \text{ \AA}^{-3}$	0.256 и -0.317	0.576 и -0.319	0.720 и -0.587	0.508 и -0.612	0.371 и -0.575
Номер депозита в КБСД	1953218	1953219	2172072	2172073	2172074

Таблица 22. Основные кристаллографические параметры структур 5-7 по рентгенодифракционным данным для монокристаллов.

Соединение	5a	5b	6a	6b	7a	7b	7c
Формула	C ₁₈ H ₁₆ BrNO ₂ S		C ₁₇ H ₁₃ Cl ₂ NO ₂ S		C ₁₇ H ₁₃ BrClNO ₂ S		
Молекулярная масса	390.29		366.24		410.70		
Температура, К	150(2)	150(2)	293(2)	293(2)	150(2) К	100(2) К	150(2) К
Кристаллографический класс	моноклинный	гексагональный	моноклинный	гексагональный	моноклинный	гексагональный	моноклинный
Пространственная группа	<i>P</i> ₂₁ / <i>c</i> (No. 14)	<i>P</i> ₆₅ (No. 170)	<i>P</i> ₂₁ (No. 4)	<i>P</i> ₆₁ (No. 169)	<i>P</i> ₂₁ (No. 4)	<i>P</i> ₆₅ (No. 170)	<i>P</i> ₂₁ / <i>n</i> (No. 14)
Параметры элементарной ячейки: <i>a</i> , <i>b</i> , <i>c</i> , Å; <i>α</i> , <i>β</i> , <i>γ</i> , °	9.401(6), 7.754(5), 22.962(13); 90, 94.302(8), 90	9.522(4), 9.522(4), 31.971(17); 90, 90, 120	9.0476(8), 8.5404(8), 11.4193(11); 90, 113.152(6), 90	9.6734(7), 9.6734(7), 31.308(4); 90, 90, 120	9.0069(15), 8.6203(13), 11.3925(18); 90, 112.962(8), 90	16.8648(9), 16.8648(9), 30.574(2); 90, 90, 120	9.7221(15), 17.081(2), 10.1890(13); 90, 100.354(8), 90
Объем элементарной ячейки, Å ³	1669.1(17)	2510(2)	811.31(13)	2537.1(5)	814.4(2)	7530.8(9)	1664.5(4)
<i>Z</i> / <i>Z'</i>	4 / 1	6 / 1	2 / 1	6 / 1	2 / 1	18 / 3	4 / 1
Вычисленная плотность, г см ⁻³	1.553	1.549	1.499	1.438	1.675	1.630	1.639
Размер кристалла, мм ³	0.558 × 0.301 × 0.098	0.598 × 0.220 × 0.180	0.542 × 0.274 × 0.164	0.586 × 0.186 × 0.058	0.555 × 0.319 × 0.246	0.599 × 0.138 × 0.090	0.538 × 0.197 × 0.048
Коэффициент поглощения, мм ⁻¹	2.596	2.589	0.536	0.515	2.824	2.748	2.763
<i>F</i> (000)	792	1188	376	1128	412	3708	824
Диапазон сбора отражений, °	1.779-25.341	2.470-25.345	3.075-25.331	2.517-24.405	2.456-30.551	1.394-25.717	2.356-25.247
Диапазон индексов	-11 ≤ <i>h</i> ≤ 11, -9 ≤ <i>k</i> ≤ 9, -27 ≤ <i>l</i> ≤ 27	-11 ≤ <i>h</i> ≤ 11, -11 ≤ <i>k</i> ≤ 11, -38 ≤ <i>l</i> ≤ 38	-10 ≤ <i>h</i> ≤ 10, -10 ≤ <i>k</i> ≤ 10, -13 ≤ <i>l</i> ≤ 13	-11 ≤ <i>h</i> ≤ 11, -11 ≤ <i>k</i> ≤ 11, -35 ≤ <i>l</i> ≤ 36	-11 ≤ <i>h</i> ≤ 12, -10 ≤ <i>k</i> ≤ 12, -16 ≤ <i>l</i> ≤ 15	-20 ≤ <i>h</i> ≤ 20, -20 ≤ <i>k</i> ≤ 20, -37 ≤ <i>l</i> ≤ 37	-10 ≤ <i>h</i> ≤ 11, -17 ≤ <i>k</i> ≤ 18, -11 ≤ <i>l</i> ≤ 12
Измерено отражений / независимых отражений (<i>R</i> _{int})	11802 / 3064 (0.0705)	17173 / 3062 (0.1174)	12856 / 2928 (0.0782)	41369 / 2784 (0.2486)	13368 / 4338 (0.0414)	91646 / 9577 (0.0707)	10310 / 2433 (0.0748)

$R\sigma$	0.0669	0.0864	0.0713	0.1383	0.0469	0.0382	0.0912
Полнота к углу $\theta = 25.242^\circ$, %	100.0	99.9	99.7	99.9	99.9	100.0	80.6
T_{\max} / T_{\min}	0.5969 / 0.2482	0.3896 / 0.1780	0.7780 / 0.6507	0.9281 / 0.7174	0.2583 / 0.1610	0.5524 / 0.1452	0.7232 / 0.3863
Число наблюдаемых отражений [$I > 2\sigma(I)$]	2341	2221	2139	1104	3956	8443	1562
Количество отражений / число ограничений / число параметров	3064 / 1 / 213	3062 / 299 / 268	2928 / 2 / 212	2784 / 304 / 267	4338 / 2 / 212	9577 / 309 / 689	2433 / 1 / 212
Добротность подгонки	1.020	1.000	1.027	1.078	1.049	1.039	1.015
$R [I > 2\sigma(I)]$	$R1 = 0.0378,$ $wR2 = 0.0746$	$R1 = 0.0473,$ $wR2 = 0.0811$	$R1 = 0.0458,$ $wR2 = 0.0884$	$R1 = 0.0650,$ $wR2 = 0.1035$	$R1 = 0.0295,$ $wR2 = 0.0570$	$R1 = 0.0296,$ $wR2 = 0.0561$	$R1 = 0.0444,$ $wR2 = 0.0735$
R (по всем отражениям)	$R1 = 0.0571,$ $wR2 = 0.0810$	$R1 = 0.0772,$ $wR2 = 0.0907$	$R1 = 0.0744,$ $wR2 = 0.1025$	$R1 = 0.2147,$ $wR2 = 0.1458$	$R1 = 0.0353,$ $wR2 = 0.0606$	$R1 = 0.0408,$ $wR2 = 0.0604$	$R1 = 0.0953,$ $wR2 = 0.0881$
Параметр Флака	–	–0.007(10)	–0.04(8)	0.06(8)	–0.007(5)	–0.003(3)	–
Остаточные экстремумы электронной плотности, $e \text{ \AA}^{-3}$	0.404 и – 0.560	0.304 и –0.374	0.200 и – 0.232	0.205 и –0.262	0.403 и – 0.486	0.264 и –0.432	0.515 и – 0.691
Номер депонента в КБСД	2046630	2046631	2062603	2062602	2163345	2163346	2163347

Таблица 23. Основные кристаллографические параметры структур **8** и **9** по рентгенодифракционным данным для монокристаллов.

Соединение	8a	8b	9
Формула	C ₂₀ H ₁₇ ClN ₄ O ₂		C ₁₉ H ₁₅ ClN ₄ O ₂
Молекулярная масса	380.83		366.80
Температура, К	100(1)		
Кристаллографический класс	моноклинный	моноклинный	моноклинный
Пространственная группа	<i>P</i> 2 ₁ (No. 4)	<i>C</i> 2/ <i>c</i> (No. 15)	<i>P</i> 2 ₁ (No. 4)
Параметры элементарной ячейки: <i>a</i> , <i>b</i> , <i>c</i> , Å; α , β , γ , °	11.9472(8), 5.9900(4), 13.4236(10); 90, 112.748(8), 90	14.40380(10), 7.57480(10), 33.6508(3); 90, 100.8450(10), 90	11.4382(11), 6.0203(4), 13.1065(16); 90, 114.402(13), 90
Объем элементарной ячейки, Å ³	885.92(12)	3605.93(6)	821.91(16)
<i>Z</i> / <i>Z'</i>	2 / 1	8 / 1	2 / 1
Вычисленная плотность, г см ⁻³	1.482	1.403	1.482
Размер кристалла, мм ³	0.11 × 0.05 × 0.03	0.23 × 0.13 × 0.05	0.31 × 0.04 × 0.02
Коэффициент поглощения, мм ⁻¹	2.111	2.074	2.253
<i>F</i> (000)	396	1584	380
Диапазон сбора отражений, °	3.570-76.524	2.674-76.878	3.703-76.623
Диапазон индексов	-15 ≤ <i>h</i> ≤ 14, -7 ≤ <i>k</i> ≤ 6, -12 ≤ <i>l</i> ≤ 16	-18 ≤ <i>h</i> ≤ 17, -9 ≤ <i>k</i> ≤ 9, -40 ≤ <i>l</i> ≤ 42	-14 ≤ <i>h</i> ≤ 14, -7 ≤ <i>k</i> ≤ 7, -15 ≤ <i>l</i> ≤ 16
Измерено отражений / независимых отражений (<i>R</i> _{int})	5475 / 2873 (0.0325)	50551 / 3695 (0.0265)	7799 / 3245 (0.0761)
<i>R</i> σ	0.0464	0.0090	0.0745
Полнота к углу $\theta = 25.242^\circ$, %	99.4	100.0	98.8
<i>T</i> _{max} / <i>T</i> _{min}	0.996 / 0.846	1.000 / 0.640	1.000 / 0.610
Число наблюдаемых отражений [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]	2558	3639	2774
Количество отражений / число ограничений / число параметров	2873 / 1 / 246	3695 / 0 / 246	3245 / 1 / 236

Добротность подгонки	1.064	1.025	1.052
$R [I > 2\sigma(I)]$	$R1 = 0.0359,$ $wR2 = 0.0848$	$R1 = 0.0312,$ $wR2 = 0.0758$	$R1 = 0.0703,$ $wR2 = 0.1667$
R (по всем отражениям)	$R1 = 0.0429,$ $wR2 = 0.0880$	$R1 = 0.0316,$ $wR2 = 0.0761$	$R1 = 0.0830,$ $wR2 = 0.1762$
Параметр Флака	-0.013(13)	–	-0.01(3)
Остаточные экстремумы электронной плотности, $e \text{ \AA}^{-3}$	0.221 и -0.360	0.302 и -0.404	0.840 и -0.467
Номер депонента в КБСД	2158759	2158761	2158760

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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: C–H \cdots O 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.

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ И СОКРАЩЕНИЙ

ДСК – дифференциальная сканирующая калориметрия

ИК – колебательная спектроскопия

КБСД – Кембриджский Банк Структурных Данных

н.у. – нормальные условия

НЭП – неподеленная электронная пара

РСА – рентгеноструктурный анализ

ЯМР-спектроскопия – спектроскопия ядерного магнитного резонанса

SMPT – индуцированное растворителем полиморфное превращение

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cintas, P. Chirality of Living Systems: A Helping Hand from Crystals and Oligopeptides / P. Cintas // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2002. – V. 41. – №. 7. – P. 1139–1145.
2. Davankov, V. Chirality as an Inherent General Property of Matter / V. Davankov // *Chirality.* – 2006. – V. 18. – №. 7. – P. 459–461.
3. Blaser, H.-U. Chirality and Its Implications for the Pharmaceutical Industry / H.-U. Blaser // *Rend. Fis. Acc. Lincei.* – 2013. – V. 24. – №. 3. – P. 213–216.
4. Brandt, J. R. The Added Value of Small-Molecule Chirality in Technological Applications / J. R. Brandt, F. Salerno, M. J. Fuchter // *The Nat. Rev. Chem.* – 2017. – V. 1. – №. 0045.
5. Ma, W. Chirality-Based Biosensors / W. Ma, L. Xu, L. Wang, C. Xu, H. Kuang // *Adv. Funct. Mater.* – 2019. – V. 29. – №. 1805512.
6. Kondepudi, D. Chiral Asymmetry in Nature / D. Kondepudi; in *Chiral Analysis: Advances in Spectroscopy, Chromatography and Emerging Methods*, 2nd ed.; ed. P. L. Polavarapu. – Amsterdam: Elsevier, 2018. – P. 3–28.
7. Bailey, J. A. Circular Polarization in Star-Forming Regions: Implications for Biomolecular Homochirality / J. A. Bailey, A. Chrysostomou, J. H. Hough, T. M. Gledhill, A. McCall, S. Clark, F. Menard, M. Tamura // *Science.* – 1998. – V. 281. – №. 5377. – P. 672–674.
8. Barron, L. D. Cosmic Chirality Both True and False / L. D. Barron // *Chirality.* – 2012. – V. 24. – №. 12. – P. 957–958.
9. Salam, A. The Role of Chirality in the Origin of Life / A. Salam // *J. Mol. Evol.* – 1991. – V. 33. – P. 105–113.
10. Quack, M. How Important is Parity Violation for Molecular and Biomolecular Chirality? / M. Quack // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2002. – V. 41. – №. 24. – P. 4618–4630.
11. Glavin, D. P. The Search for Chiral Asymmetry as a Potential Biosignature in Our Solar System / D. P. Glavin, A. S. Burton, J. E. Elsila, J. C. Aponte, J. P. Dworkin // *Chem. Rev.* – 2020. – V. 120. – №. 11. – P. 4660–4689.
12. Barron, L. D. Symmetry and Molecular Chirality / L. D. Barron // *Chem. Soc. Rev.* – 1986. – V. 15. – №. 2. – P. 189–223.

13. Avalos, M. From Parity to Chirality: Chemical Implications Revisited / M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jiménez, J. C. Palacios // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2000. – V. 11. – №. 14. – P. 2845–2874.
14. Bonner, W. A. Parity Violation and the Evolution of Biomolecular Homochirality / W. A. Bonner // *Chirality*. – 2000. – V. 12. – №. 3. – P. 114–126.
15. Avalos, M. Symmetry Breaking by Spontaneous Crystallization – Is it the Most Plausible Source of Terrestrial Handedness We Have Long Been Looking for? – A Reappraisal / M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jiménez, J. C. Palacios // *Orig. Life Evol. Biosph.* – 2004. – V. 34. – №. 4. – P. 391–405.
16. Deamer, D. W. Intrinsic Asymmetries of Amino Acid Enantiomers and Their Peptides: a Possible Role in the Origin of Biochirality / D. W. Deamer, R. Dick, W. Thiemann, M. Shinitzky // *Chirality*. – 2007. – V. 19. – №. 10. – P. 751–763.
17. Caglioti, L. First Molecules, Biological Chirality, Origin(s) of Life / L. Caglioti, K. Micskei, G. Pályi // *Chirality*. – 2011. – V. 23. – №. 1. – P. 65–68.
18. Blackmond, D. G. The Origin of Biological Homochirality / D. G. Blackmond // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* – 2010. – V. 2. – №. a002147.
19. Petitjean, M. Molecular Chirality in Classical Spacetime: Solving the Controversy About the Spinning Cone Model of Rotating Molecules / M. Petitjean // *Chem.-Eur. J.* – 2020. – V. 26. – №. 47. – P. 10648–10652.
20. Pasteur, L. Recherches Sur les Propriétés Spécifiques des Deux Acides Qui Composent l'Acide Racémique / L. Pasteur // *Ann. Chim. Phys.* – 1850. – V. 28. – P. 56–99.
21. Pasteur, L. Note Relative au Penicillium Glaucum et la Dissymétrie Moléculaire des Produits Organiques Naturels / L. Pasteur // *C. R. Séances Acad. Sci.* – 1860. – V. 51. – P. 298–299.
22. Feringa, B. L. Absolute Asymmetric Synthesis: The Origin, Control, and Amplification of Chirality / B. L. Feringa, R. A. van Delden // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 1999. – V. 38. – №. 23. – P. 3418–3438.
23. Viedma, C. Chiral Symmetry Breaking During Crystallization: Complete Chiral Purity Induced by Nonlinear Autocatalysis and Recycling / C. Viedma // *Phys. Rev. Lett.* – 2005. – 94. – №. 065504.
24. Amabilino, D. B. Spontaneous Deracemization / D. B. Amabilino, R. M. Kellogg // *Isr. J. Chem.* – 2011. – V. 51. – P. 1034–1040.

25. Soai, K. Asymmetric Autocatalysis of Pyrimidyl Alkanol and Its Application to the Study on The Origin of Homochirality / K. Soai, T. Kawasaki, A. Matsumoto // *Acc. Chem. Res.* – 2014. – V. 47. – №. 12. – P. 3643–3654.
26. Davankov, V. A. Biological Homochirality on the Earth, or in the Universe? A Selective Review / V. A. Davankov // *Symmetry.* – 2018. – V. 10. – №. 12. – P. 749.
27. Buhse, T. Spontaneous Deracemizations / T. Buhse, J.-M. Cruz, M. E. Noble-Terán, D. Hochberg, J. M. Ribó, J. Crusats, J.-C. Micheau // *Chem. Rev.* – 2021. – V. 121. – №. 4. – P. 2147–2229.
28. Noyori, R. Centenary Lecture – Chemical Multiplication of Chirality: Science and Applications / R. Noyori // *Chem. Soc. Rev.* – 1989. – V. 18. – P. 187–208.
29. Brown, J. M. Chemical Asymmetric Synthesis / J. M. Brown, S. G. Davies // *Nature.* – 1989. – V. 342. – P. 631–636.
30. Han, B. Asymmetric Organocatalysis: An Enabling Technology for Medicinal Chemistry / B. Han, X.-H. He, Y.-Q. Liu, G. He, C. Peng, J.-L. Li // *Chem. Soc. Rev.* – 2021. – V. 50. – №. 3. – P. 1522–1586.
31. Lorenz, H. Processes to Separate Enantiomers / H. Lorenz, A. Seidel-Morgenstern // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2014. – V. 53. – №. 5. – P. 1218–1250.
32. Tarafder, A. Chiral Chromatography Method Screening Strategies: Past, Present and Future / A. Tarafder, L. Miller // *J. Chromatogr. A* – 2021. – V. 1638. – №. 461878.
33. Eriksson, T. Clinical Pharmacology of Thalidomide / T. Eriksson, S. Björkman, P. Höglund // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2001. – V. 57. – №. 5. – P. 365–376.
34. Maier, N. M. Separation of Enantiomers: Needs, Challenges, Perspectives / N. M. Maier, P. Franco, W. Lindner // *J. Chromatogr. A* – 2001. – V. 906. – P. 3–33.
35. Wu, S. Biocatalysis: Enzymatic Synthesis for Industrial Applications / S. Wu, R. Snajdrova, J. C. Moore, K. Baldenius, U. T. Bornscheuer // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2021. – V. 60. – №. 1. – P. 88–119.
36. Jiang, J.-J. Recent Advances in The Development of Chiral Gold Complexes for Catalytic Asymmetric Catalysis / J.-J. Jiang, M.-K. Wong // *Chem. Asian J.* – 2021. – V. 16. – №. 5. – P. 364–377.
37. Zhang, X. Industrial Applications of Asymmetric (Transfer) Hydrogenation / X. Zhang, P.-L. Shao; in *Asymmetric Hydrogenation and Transfer Hydrogenation*; eds. V. Ratovelomanana-Vidal, P. Phansavath. – Weinheim: Wiley-VCH, 2021. – P. 175–220.

38. Chankvetadze, B. Enantioseparations by Using Capillary Electrophoretic Techniques: The Story of 20 and a Few More Years / B. Chankvetadze // *J. Chromatogr. A* – 2007. – V. 1168. – P. 45–70.
39. Shen, J. Efficient Separation of Enantiomers using Stereoregular Chiral Polymers / J. Shen, Y. Okamoto // *Chem. Rev.* – 2016. – V. 116. – №. 3. – P. 1094–1138.
40. Chankvetadze, B. Recent Trends in Preparation, Investigation and Application of Polysaccharide-Based Chiral Stationary Phases for Separation of Enantiomers in High-Performance Liquid Chromatography / B. Chankvetadze // *TrAC – Trends Anal. Chem.* – 2020. – V. 122. – №. 115709.
41. Chankvetadze, B. Application of Enantioselective Separation Techniques to Bioanalysis. / B. Chankvetadze // *TrAC – Trends Anal. Chem.* 2021. – V. 143. – №. 116332.
42. Berthod, A. Chiral Recognition Mechanisms in Enantiomers Separations: A General View / A. Berthod; in *Chiral Recognition in Separation Methods: Mechanisms and Applications*; ed. A. Berthod. – Berlin: Springer, 2010. – P. 1–32.
43. Lämmerhofer, M. Chiral Recognition by Enantioselective Liquid Chromatography: Mechanisms and Modern Chiral Stationary Phases / M. Lämmerhofer // *J. Chromatogr. A* – 2010. – V. 1217. – №. 6. – P. 814–856.
44. Chankvetadze, B. Contemporary Theory of Enantioseparations in Capillary Electrophoresis. / B. Chankvetadze // *J. Chromatogr. A* – 2018. – V. 1567. – P. 2–25.
45. Scriba, G. K. E. Recognition Mechanisms of Chiral Selectors: An Overview / G. K. E. Scriba; in *Chiral separations. Methods and protocols*, 3rd Ed.; ed. G. K. E. Scriba. – New York: Springer Science+Business Media, 2019. – P. 1–33.
46. Peluso, P. Recent Studies of Docking and Molecular Dynamics Simulation for Liquid-Phase Enantioseparations / P. Peluso, A. Dessì, R. Dallochio, V. Mamane, S. Cossu // *Electrophoresis.* – 2019. – V. 40. – №. 15. – P. 1881–1896.
47. Sardella, R. Computational Studies in Enantioselective Liquid Chromatography: Forty Years of Evolution in Docking- and Molecular Dynamics-Based Simulations / R. Sardella, E. Camaioni, A. Macchiarulo, A. Gioiello, M. Marinozzi, A. Carotti // *TrAC – Trends Anal. Chem.* – 2020. – V. 122. – №. 115703.
48. Peluso, P. Noncovalent Interactions in High-Performance Liquid Chromatography Enantioseparations on Polysaccharide-Based Chiral Selectors / P.; Peluso, V.

Mamane, R. Dallochio, A. Dessì, S. Cossu // *J. Chromatogr. A* – 2020. – V. 1623. – №. 461202.

49. Lehn, J.-M. *Supramolecular Chemistry – Scope and Perspectives, Molecules, Supermolecules, and Molecular Devices (Nobel Lecture)* / J.-M. Lehn // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 1988. – V. 27. – P. 89–112.

50. Kollman, P. A. *Noncovalent Interactions* / P. A. Kollman // *Acc. Chem. Res.* – 1977. – V. 10. – №. 10. – P. 365–371.

51. Scheiner, S. *Understanding Noncovalent Bonds and Their Controlling Forces* / S. Scheiner // *J. Chem. Phys.* – 2020. – V. 153. – №. 140901.

52. Fabbrizzi, L. *Beyond the Molecule: Intermolecular Forces from Gas Liquefaction to X-H $\cdots\pi$ Hydrogen Bonds* / L. Fabbrizzi // *ChemPlusChem.* – 2022. – V. 87. – №. 1. – e202100243.

53. Biedermann, F. *Experimental binding energies in supramolecular complexes* / F. Biedermann, H.-J. Schneider // *Chem. Rev.* – 2016. – V. 116. – №. 9. – P. 5216–5300.

54. Schneider, H.-J. *Quantification of Noncovalent Interactions – Promises and Problems* / H.-J. Schneider // *New J. Chem.* – 2019. – V. 43. – №. 39. – P. 15498–15512.

55. Corpinot, M. K. *A Practical Guide to the Design of Molecular Crystals* / M. K. Corpinot, D.-K. Bučar // *Cryst. Growth Des.* – 2019. – V. 19. – №. 2. – P. 1426–1453.

56. Müller-Dethlefs, K. *Noncovalent Interactions: a Challenge for Experiment and Theory* / K. Müller-Dethlefs, P. Hobza // *Chem. Rev.* – 2000. – V. 100. – №. 1. – P. 143–167.

57. Politzer, P. *A Unified View of Halogen Bonding, Hydrogen Bonding and Other σ -Hole Interactions* / P. Politzer, J. S. Murray; in *Noncovalent Forces*; ed. S. Scheiner. – Heidelberg: Springer, 2015. – P. 291–321.

58. Kolář, M. H. *Computer Modeling of Halogen Bonds and Other σ -Hole Interactions* / M. H. Kolář, P. Hobza // *Chem. Rev.* – 2016. – V. 116. – №. 9. – P. 5155–5187.

59. Arunan, E. *Definition of the hydrogen bond (IUPAC Recommendations 2011)* / E. Arunan, G. R. Desiraju, R. A. Klein, J. Sadlej, S. Scheiner, I. Alkorta, D. C. Clary, R. H. Crabtree, J. J. Dannenberg, P. Hobza, H. G. Kjaergaard, A. C. Legon, B. Mennucci, D. J. Nesbitt // *Pure Appl. Chem.* – 2011. – V. 83. – №. 8. – P. 1637–1641.

60. Desiraju, G. R. *Definition of the Halogen Bond (IUPAC recommendations 2013)* / G. R. Desiraju, P. S. Ho, L. Kloo, A. C. Legon, R. Marquardt, P. Metrangolo, P. Politzer, G. Resnati, K. Rissanen // *Pure Appl. Chem.* – 2013. – V. 85. – №. 8. – P. 1711–1713.

61. Aakeröy, C. B. Definition of the Chalcogen Bond (IUPAC Recommendations 2019) / C. B. Aakeröy, D. L. Bryce, G. R. Desiraju, A. Frontera, A. C. Legon, F. Nicotra, K. Rissanen, S. Scheiner, G. Terraneo, P. Metrangolo // *Pure Appl. Chem.* – 2019. – V. 91. – №. 11. – P. 1889–1892.
62. Cavallo, G. Naming Interactions from the Electrophilic Site / G. Cavallo, P. Metrangolo, T. Pilati, G. Resnati, G. Terraneo // *Cryst. Growth Des.* – 2014. – V. 14. – №. 6. – P. 2697–2702.
63. Frontera, A. Noble Gas Bonding Interactions Involving Xenon Oxides and Fluorides / A. Frontera // *Molecules.* – 2020. – V. 25. – №. 15. – P. 3419.
64. Bauzá, A. Spodium Bonds: Noncovalent Interactions Involving Group 12 Elements / A. Bauzá, I. Alkorta, J. Elguero, T. J. Mooibroek, A. Frontera // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2020. – V. 59. – №. 40. – P. 17482–17487.
65. Shen, Q. Stereoselective Binding of Chiral Drugs to Plasma Proteins / Q. Shen, L. Wang, H. Zhou, H.-D. Jiang, L.-S. Yu, S. Zeng // *Acta Pharm. Sinica.* – 2013. – V. 34. – №. 8. – P. 998–1006.
66. Ding, F. Estimating the Potential Toxicity of Chiral Diclofop-Methyl: Mechanistic Insight into the Enantioselective Behavior / F. Ding, W. Peng, Y.-K. Peng, B.-Q. Liu // *Toxicology.* – 2020. – V. 438. – №. 152446.
67. Knowles, R. R. Attractive Noncovalent Interactions in Asymmetric Catalysis: Links Between Enzymes and Small Molecule Catalysts / R. R. Knowles, E. N. Jacobsen // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 2010. – V. 107. – №. 48. – P. 20678–20685.
68. Lu, T. Organic chemistry. Harnessing Weak Interactions for Enantioselective Catalysis / T. Lu, S. E. Wheeler // *Science.* – 2015. – V. 347. – №. 6223. – P. 719–720.
69. Ramos, L. M. Mechanistic Knowledge and Noncovalent Interactions as the Key Features for Enantioselective Catalysed Multicomponent Reactions: a Critical Review / L. M. Ramos, M. O. Rodrigues, B. A. N. Neto // *Org. Biomol. Chem.* – 2019. – V. 17. – №. 31. – P. 7260–7269.
70. Kallenborn, R. Chirality in Environmental Toxicity and Fate Assessments / R. Kallenborn, H. Hühnerfuss, H. Y. Aboul-Enein, I. Ali; in *Chiral Environmental Pollutants. Analytical Methods, Environmental Implications and Toxicology*, 2nd ed.; eds. R. Kallenborn, H. Hühnerfuss, H. Y. Aboul-Enein, I. Ali. – Springer, 2021. – P. 279–305.

71. Biedermann, F. Noncovalent Chirality Sensing Ensembles for the Detection and Reaction Monitoring of Amino Acids, Peptides, Proteins, and Aromatic Drugs / F. Biedermann, W. M. Nau // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2014. – V. 53. – №. 22. – P. 5694–5699.
72. Lim, J. Y. C. Enhancing The Enantioselective Recognition and Sensing of Chiral Anions by Halogen Bonding / J. Y. C. Lim, I. Marques, L. Ferreira, V. Félix, P. D. Beer // *Chem. Commun.* – 2016. – V. 52. – №. 32. – P. 5527–5530.
73. Vaidya, N. A. Diastereomeric Crystallization – the “Classical” Chiral Technology / N. A. Vaidya // *Innov. Pharm. Techol.* – 2001. – P. 82–85.
74. Wang, Y. Crystallization-Based Separation of Enantiomers / Y. Wang, A. Chen; in *Stereoselective Synthesis of Drugs and Natural Products*; eds. V. Andrushko, N. Andrushko. – John Wiley & Sons, Inc., 2013. – P. 1–20.
75. He, H. Enzymatic Noncovalent Synthesis / H. He, W. Tan, J. Guo, M. Yi, A. N. Shy, B. Xu // *Chem. Rev.* – 2020. – V. 120. – №. 18. – P. 9994–10078.
76. Flack, H. D. Absolute Structure and Absolute Configuration / H. D. Flack, G. Bernardinelli // *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* – 1999. – V. 55. – P. 908–915.
77. Harada, N. Determination of Absolute Configurations by X-Ray Crystallography and ^1H NMR Anisotropy / N. Harada // *Chirality.* – 2008. – V. 20. – №. 5. – P. 691–723.
78. Bijvoet, J. M. Determination of the Absolute Configuration of Optically Active Compounds by Means of X-Rays / J. M. Bijvoet, A. F. Peerdeman, A. J. van Bommel // *Nature.* – 1951. – V. 168. – P. 271–272.
79. Saito, F. Determination of the Absolute Configurations of Chiral Alkanes – An Analysis of the Available Tools / F. Saito, P. R. Schreiner // *Eur. J. Org. Chem.* – 2020. – V. 2020. – №. 40. – P. 6328–6339.
80. Jacques, J. Enantiomers, Racemates and Resolutions / J. Jacques, A. Collet, S. H. Wilen. – Malabar: Krieger Publishing Company, 1994. – 447 p.
81. Pasteur, L. Recherches sur les relations qui peuvent exister entre la forme cristalline, la composition chimique et le sens de la polarisation rotatoire / L. Pasteur // *Ann. Chim. Phys.* – 1848. – V. 24. – P. 442–459.
82. Pasteur, L. Transformation des acides tartriques en acide racémique – Découverte de l'acide tartrique inactif. Nouvelle méthode de séparation de l'acide racémique en acides tartriques droit et gauche / L. Pasteur // *C. R. Acad. Sci.* – 1853. – V. 37. – P. 162–166.

83. Fayzullin, R. R. Solubility and Some Crystallization Properties of Conglomerate Forming Chiral Drug Guaifenesin in Water / R. R. Fayzullin, H. Lorenz, Z. A. Bredikhina, A. A. Bredikhin, A. Seidel-Morgenstern // *J. Pharm. Sci.* – 2014. – V. 103. – №. 10. – P. 3176–3182.
84. Pérez-García, L. Spontaneous resolution under supramolecular control / L. Pérez-García, D. B. Amabilino // *Chem. Soc. Rev.* – 2002. – V. 31. – №. 6. – P. 342–356.
85. 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.
86. Cohen, M. D. 383. Topochemistry. Part I. A survey / M. D. Cohen, G. M. J. Schmidt. // *J. Chem. Soc.* – 1964. – P. 1996–2000.
87. Green, B. S. Asymmetric synthesis via reactions in chiral crystals / B. S. Green, M. Lahav, D. Rabinovich // *Acc. Chem. Res.* – 1979. – V. 12. – №. 6. – P. 191–197.
88. Mason, S. F. Origins of biomolecular handedness / S. F. Mason // *Nature.* – 1984. – V. 311. – P. 19–23.
89. Kaupp, G. Absolute asymmetrische Synthese durch Belichtung chiraler Kristalle / G. Kaupp, M. Haak // *Angew. Chem.* – 1993. – V. 105. – №. 5. – P. 727–728.
90. Toda, F. Formation of a chiral β -lactam by photocyclisation of an achiral oxo amide in its chiral crystalline state / F. Toda, M. Yagi, S. Soda // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* – 1987. – P. 1413–1414.
91. Takahashi, M. Solid-State Photochemistry of *o*-Aroylbenzothioates: Absolute Asymmetric Phthalide Formation Involving 1,4-Aryl Migration / M. Takahashi, N. Sekine, T. Fujita, S. Watanabe, K. Yamaguchi, M. Sakamoto // *J. Am. Chem. Soc.* – 1998. – V. 120. – №. 49. – P. 12770–12776.
92. Kohmoto, S. Diastereoselective intramolecular [4 + 4] photocycloaddition reaction of *N*-(naphthylcarbonyl)anthracene-9-carboxamides: temperature effects and reversal of diastereoselectivity / S. Kohmoto, H. Masu, C. Tatsuno, K. Kishikawa, M. Yamamoto, K. Yamaguchi // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* – 2000. – P. 4464–4468.
93. Sakamoto, M. We previously reported the asymmetric carbonyl addition using chirality of crystals / M. Sakamoto, T. Iwamoto, N. Nono, M. Ando, W. Arai, T. Mino, T. Fujita // *J. Org. Chem.* – 2003. – V. 68. – №. 3. – P. 942–946.

94. Bredikhin, A. A. Crystallization of Chiral para-n-Alkylphenyl Glycerol Ethers: Phase Diversity and Impressive Predominance of Homochiral Guaifenesin-Like Supramolecular Motif / A. A. Bredikhin, D. V. Zakharychev, A. T. Gubaidullin, R. R. Fayzullin, A. I. Samigullina, Z. A. Bredikhina // *Cryst. Growth Des.* – 2018. – V. 18. – №. 7. – P. 3980–3987.
95. Лодочникова, О. А. Кристаллизация серии рацемических 4-арилсульфонил-2(5*H*)-фуранонов: воспроизводимость гомохиральных ассоциатов, условия спонтанного разделения энантиомеров и образования рацемических соединений, роль межмолекулярных взаимодействий / О. А. Лодочникова, Ю. К. Воронина, Л. З. Латыпова, Д. Б. Криволапов, А. Р. Курбангалиева, И. А. Литвинов // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2013. – Т. 62. – №. 5. – С. 1218–1226.
96. Levkin, P. A. Temperature-dependent racemic compound-conglomerate crystallization of 2,3:6,7-dibenzobicyclo[3.3.1]nona-2,6-diene-4,8-dione / P. A. Levkin, Yu. A. Strelenko, K. A. Lyssenko, V. Schurig, R. G. Kostyanovsky // *Tetrahedron Asymmetry.* – 2003. – V. 14. – №. 14. – P. 2059–2066.
97. Levkin, P. A. A new conglomerate in a series of 2,3:6,7-dibenzobicyclo[3.3.1]nonanes / P. A. Levkin, K. A. Lyssenko, V. Schurig, R. G. Kostyanovsky // *Mendeleev Commun.* – 2003. – V. 13. – №. 3. – P. 106–108.
98. Kravchenko, A. N. Spontaneous resolution in the imidazolidin-2-one series / A. N. Kravchenko, G. K. Kadorkina, A. S. Sigachev, E. Yu. Maksareva, K. A. Lyssenko, P. A. Belyakov, O. V. Lebedev, O. N. Kharybin, N. N. Makhova, R. G. Kostyanovsky // *Mendeleev Commun.* – 2003. – V. 13. – №. 3. – P. 114–116.
99. Kostyanovsky, R. G. Chiral 1-alkoxyaziridines: resolution, nitrogen inversion, structure and diastereomeric transformations / R. G. Kostyanovsky, V. Schurig, O. Trapp, K. A. Lyssenko, B. B. Averkiev, G. K. Kadorkina, A. V. Prosyaniuk, V. R. Kostyanovsky // *Mendeleev Commun.* – 2002. – V. 12. – №. 4. – P. 137–140.
100. Kostyanovsky, R. G. Directed synthesis of compounds capable to spontaneous resolution / R. G. Kostyanovsky, I. A. Bronzova, K. A. Lyssenko // *Mendeleev Commun.* – 2002. – V. 12. – №. 1. – P. 4–6.
101. Brienne, M.-J. Chirality directed self-assembly – resolution of 2,5-diazabicyclo[2.2.2]octane-3,6-dione and crystal structures of its racemic and (-)enantiomeric

forms / M.-J. Brienne, J. Gabard, M. Leclercq, J.-M. Lehn, M. Cesario, C. Pascard, M. Cheve, G. Dutruc-Rosset // *Tetrahedron Lett.* – 1994. – V. 35. – №. 44. – P. 8157–8160.

102. Kostyanovsky, R. G. 3,7-Diazabicyclo[3.3.1]nonane-2,6-diones: building of homo- and heterochiral crystals / R. G. Kostyanovsky, K. A. Lyssenko, Yu. I. El'natanov, O. N. Krutius, I. A. Bronzova, Yu. A. Strelenko, V. R. Kostyanovsky // *Mendeleev Commun.* – 1999. – V. 9. – №. 3. – P. 106–108.

103. Lyssenko, K. A. Self-assembly of cage structures. Paper 12: The synthesis and crystal structures of 2,5-diazabicyclo[2.2.2]octane-3,6-dione-1,4dicarboxylic acids and their diesters / K. A. Lyssenko, D. A. Lenev, R. G. Kostyanovsky // *Tetrahedron.* – 2002. – V. 58. – №. 42. – P. 8525-8537.

104. Kostyanovsky, R. G. Chirality-directed self-assembling of long-chain dialkyl 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-2,6-dione-1,5-dicarboxylates / R. G. Kostyanovsky, K. A. Lyssenko, I. A. Bronzova, O. N. Krutius, Y. A. Strelenko, A. A. Korlyukov // *Mendeleev Commun.* – 2000. – V. 10. – №. 3. – P. 106–108.

105. Kostyanovsky, R. G. Stereoregular self-assembling of diastereomeric bicyclic bis-lactam diesters / R. G. Kostyanovsky, O. N. Krutius, I. A. Bronzova, D. A. Lenev, K. A. Lyssenko, B. B. Averkiev // *Mendeleev Commun.* – 2001. – V. 11. – №. 1. – P. 6–8.

106. Lenev, D. A. Rational Design, Synthesis and Crystal Structure Investigation of Hydrogen-Bonded Coordination Polymers of Bicyclic Bis-Lactam Dicarboxylates / D. A. Lenev, K. A. Lyssenko, R. G. Kostyanovsky // *Eur. J. Inorg. Chem.* – 2003. – №. 16. – P. 2979–2985.

107. Collet, A. Etude des melanges d'antipodes optiques. IV. Acides phenylhydracryliques substitues / A. Collet, J. Jacques // *Bull. Soc. Chim. Fr.* – 1972. – V. 10. – P. 3857–3862.

108. Cesario, M., Guilhem, J. // *Cryst. Struct. Comm.* – 1974. – V. 3. – P. 123–126.

109. Cesario, M., Guilhem, J. // *Cryst. Struct. Comm.* – 1974. – V. 3. – P. 127–130.

110. Cesario, M., Guilhem, J. // *Cryst. Struct. Comm.* – 1974. – V. 3 – P. 131–134.

111. Cesario, M.; Guilhem, J. // *Cryst. Struct. Comm.* – 1974. – V. 3. – P. 179–182.

112. Cesario, M., Guilhem, J. // *Cryst. Struct. Comm.* – 1974. – V. 3. – P. 183–186.

113. Larsen, S. Structures of Racemic Halogen-Substituted 3-Hydroxy-3-phenylpropionic Acids; Relations Between Spontaneously Resolved and Racemic Compounds

/ S. Larsen, K. Marthi // *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.* – 1995. – V. 51. – №. 3. – P. 338–346.

114. Larsen, S. Structural and Thermodynamic Relationships Between Optically Active and Racemic Compounds. The Crystal Structures of Optically Active Chloro- and Bromo-Substituted 3-Hydroxy-3-phenylpropionic Acids / S. Larsen, K. Marthi // *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.* – 1997. – V. 53. – №. 5. – P. 803–811.

115. Bánhegyi, D. F. The Stoichiometry, Structure and Possible Formation of Crystalline Diastereomeric Salts / D. F. Bánhegyi, E. Pálovics // *Symmetry.* – 2021. – V. 13. – №. 4. – P. 667.

116. Simon, M. Diastereomeric Salt Crystallization of Chiral Molecules via Sequential Coupled-Batch Operation / M. Simon, B. Wood, S. Ferguson, B. Glennon, R. C. Jones // *AIChE* – 2019. – V. 65. – №. 2. – P. 604–616.

117. Китайгородский, А. И. Молекулярные кристаллы / А. И. Китайгородский. – М.: Наука, 1971. – 424 с.

118. Jeffrey, G. A. Hydrogen Bonding in Biological Structures / G. A. Jeffrey, W. Saenger. – Berlin: Springer, 1991. – 569 p.

119. Desiraju, G. R. Crystal Engineering: A Holistic View / G. R. Desiraju // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2007. – V. 46. – №. 44. – P. 2–17.

120. Desiraju, G. R. Crystal Design: Structure and Function (Perspectives in Supramolecular Chemistry) / G. R. Desiraju. – New York: J. Wiley & Sons, 2003. – 364 p.

121. Fyfe, M. C. T. Synthetic Supramolecular Chemistry / M. C. T. Fyfe, J. F. Stoddart // *Acc. Chem. Res.* – 1997. – V. 30. – №. 10. – P. 393–401.

122. Desiraju, G. R. Supramolecular Synthons in Crystal Engineering – A New Organic Synthesis / G. R. Desiraju // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 1995. – V. 34. – №. 21. – P. 2311–2327.

123. Nobeli, I. Hydrogen bonding properties of oxygen and nitrogen acceptors in aromatic heterocycles / I. Nobeli, S. L. Price, J. P. M. Lommerse, R. Taylor // *J. Comput. Chem.* – 1997. – V. 18. – №. 16. – P. 2060–2074.

124. Desiraju, G. R. Crystal Engineering: A Textbook / G. R. Desiraju, J. J. Vittal, A. Ramanan. – Singapore: World Scientific Publishing Company, 2011. – 232 p.

125. Pople, J. A. The Lennard-Jones lecture. Intermolecular binding / J. A. Pople // *Faraday Discuss. Chem. Soc.* – 1982. – V. 73. – P. 7–17.

126. Gragerov, I. P. The Hydrogen Bond and Rapid Proton Exchange / I. P. Gragerov, V. K. Pogorelyi. – Kiev: Naukova Dumka, 1978.
127. Bulychev, V. P. / V. P. Bulychev, N. D. Sokolov; in The Hydrogen Bond, Collection of Articles; ed. N. D. Sokolov. – Moscow: Nauka, 1981. – P. 10–29.
128. Schuster, P. The fine structure of the hydrogen bond / P. Schuster; in Intermolecular Interactions: From Diatomics to Biopolymers; ed. B. Pullman. – London: Wiley, 1977. – P. 363–432.
129. Steiner, T. Distinction between the weak hydrogen bond and the van der Waals interaction / T. Steiner, G. R. Desiraju // Chem. Commun. – 1998. – №. 8. – P. 891–892.
130. Lommerse, J. P. M. Hydrogen bonding of carbonyl, ether, and ester oxygen atoms with alkanol hydroxyl groups / J. P. M. Lommerse, S. L. Price, R. Taylor // J. Comput. Chem. – 1997. – V. 18. – №. 6. – P. 757–774.
131. Arunan, E. Defining the hydrogen bond: An account (IUPAC Technical Report) / E. Arunan, G. R. Desiraju, R. A. Klein, J. Sadlej, S. Scheiner, I. Alkorta, D. C. Clary, R. H. Crabtree, J. J. Dannenberg, P. Hobza, H. G. Kjaergaard, A. C. Legon, B. Mennucci, D. J. Nesbitt // Pure Appl. Chem. – 2011. – V. 83. – №. 8. – P. 1619–1636.
132. Steiner, T. The Hydrogen Bond in the Solid State / T. Steiner // Angew. Chem. Int. Ed. – 2002. – V. 41. – №. 1. – P. 48–76.
133. Taylor, R. Geometry of the imino-carbonyl (N–H···O:C) hydrogen bond. 1. Lone-pair directionality / R. Taylor, O. Kennard, W. Versichel // J. Am. Chem. Soc. – 1983. – V. 105. – №. 18. – P. 5761–5766.
134. Vedani, A. Lone-pair directionality in hydrogen-bond potential functions for molecular mechanics calculations: the inhibition of human carbonic anhydrase II by sulfonamides / A. Vedani, J. D. Dunitz // J. Am. Chem. Soc. – 1985. – V. 107. – №. 25. – P. 7653–7658.
135. 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.
136. Olovsson, I. The Electron Density of the Hydrogen Bond / I. Olovsson // Croat. Chem. Acta. – 1982. – V. 55. – P. 171–190.
137. Taylor, R. Hydrogen-bond geometry in organic crystals / R. Taylor, O. Kennard // Acc. Chem. Res. – 1984. – V. 17. – №. 9. – P. 320–326.

138. Taylor, R. The geometry of the N–H···O=C hydrogen bond. 3. Hydrogen-bond distances and angles / R. Taylor, O. Kennard, W. Versichel // *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.* – 1984. – V. 40. – №. 3. – P. 280–288.
139. Shteingolts, S. A. X-ray charge density study of the 6-methyluracil derivative in the crystal: Revealing, consequences, and multipole refinement of minor static disorder / S. A. Shteingolts, A. F. Saifina, L. F. Saifina, V. E. Semenov, G. K. Fukin, R. R. Fayzullin // *J. Mol. Struct.* – 2021. – V. 1228. – №. 129724.
140. Allen, F. H. 3D search and research using the Cambridge Structural Database / F. H. Allen, O. Kennard // *Chem. Design Automation News.* – 1993. – V. 8. – №. 1. – P. 1–31.
141. Лен, Ж.-М. Супрамолекулярная химия: Концепции и перспективы / Ж.-М. Лен. – Новосибирск: Наука. Сиб. предприятие РАН, 1998. – 334 с.
142. Desiraju, G. R. *Crystal Engineering: The Design of Organic Solids* / G. R. Desiraju. – Amsterdam: Elsevier, 1989. – 312 p.
143. Etter, M. C. Encoding and Decoding Hydrogen-Bond Patterns of Organic Compounds / M. C. Etter. // *Acc. Chem. Res.* – 1990. – V. 23. – №. 4. – P. 120–126.
144. Desiraju, G. R. / G. R. Desiraju; in *Comprehensive Supramolecular Chemistry V. 6*; eds. D. D. MacNicol, F. Toda, R. Bishop. – Oxford: Pergamon, 1996.
145. Desiraju, G. R. *Crystal engineering: solid state supramolecular synthesis* / G. R. Desiraju // *Curr. Opin. Solid State Mater.* – 1997. – V. 2. – P. 451–454.
146. Dunitz, J. D. *The Crystal as a Supermolecular Entity* / J. D. Dunitz; in *The crystal as a supramolecular entity*; ed. G. R. Desiraju. – Chichester.: Wiley, 1996.
147. Desiraju, G. R. *Designer crystals: intermolecular interactions, network structures and supramolecular synthons* / G. R. Desiraju // *Chem. Comm.* – 1997. – №. 16. – P. 1475–1482.
148. Desiraju, G. R. *Crystal Engineering and Organometallic Architecture* / G. R. Desiraju // *Chem. Rev.* – 1998. – V. 98. – №. 4. – P. 1375–1406.
149. Лодочникова, О. А. «Хиральная» кристаллизация цис-2,3-дихлор-бут-2-ен-1,4-диола / О. А. Лодочникова, Л. З. Латыпова, Р. М. Хакимов, А. Р. Курбангалиева, Д. Б. Криволапов, И. А. Литвинов // *Журн. структ. химии.* – 2012. – Т. 53. – №. 6. – С. 1171–1174.
150. Novoa, J. J. *Intermolecular Interactions in Crystals: Fundamentals of Crystal Engineering* / J. J. Novoa. – Spain: University of Barcelona, 2018. – 764 p.

151. Auffinger, P. Halogen bonds in biological molecules / P. Auffinger, F. A. Hays, E. Westhof, P. S. Ho // Proc. Natl. Acad. Sci USA. – 2004. – V. 101. – №. 48. – P. 16789–16794.
152. Lommerse, J. P. M. The Nature and Geometry of Intermolecular Interactions between Halogens and Oxygen or Nitrogen / J. P. M. Lommerse, A. J. Stone, R. Taylor, F. H. Allen // J. Am. Chem. Soc. – 1996. – V. 118. – №. 13. – P. 3108–3116.
153. Cimino, P. Halogen Bonds between 2,2,6,6-Tetramethylpiperidine-N-oxyl Radical and $C_xH_yF_zI$ Species: DFT Calculations of Physicochemical Properties and Comparison with Hydrogen Bonded Adducts / P. Cimino, M. Pavone, V. Barone // J. Phys. Chem. A – 2007. – V. 111. – №. 34. – P. 8482–8490.
154. Riley, K. E. Investigations into the Nature of Halogen Bonding Including Symmetry Adapted Perturbation Theory Analyses / K. E. Riley, P. Hobza // J. Chem. Theory Comput. – 2008. – V. 4. – №. 2. – P. 232–242.
155. Fayzullin, R. R. Intermolecular *head-to-head* interaction of carbonyl groups in bicyclic hydrogen-bonded synthon based on β -hydroxy ketones / R. R. Fayzullin, S. A. Shteingolts, O. A. Lodochnikova, V. L. Mamedova, D. E. Korshin, V. A. Mamedov // CrystEngComm. – 2019. – V. 21. – №. 10. – P. 1587–1599.
156. Thakuria, R. The Nature and Applications of π - π Interactions: A Perspective / R. Thakuria, N. K. Nath, B. K. Saha // Cryst. Growth Des. – 2019. – V. 19. – №. 2. – P. 521–528.
157. Sinnokrot, M. O. High-Accuracy Quantum Mechanical Studies of π - π Interactions in Benzene Dimers / M. O. Sinnokrot, C. D. Sherrill // J. Phys. Chem. A. – 2006. – V. 110. – №. 37. – P. 10656–10668.
158. Hunter, C. A. The nature of pi-pi interactions / C. A. Hunter, J. K. M. Sanders // J. Am. Chem. Soc. – 1990. – V. 112. – №. 14. – P. 5525–5534.
159. Берштейн, Дж. Полиморфизм молекулярных кристаллов / Дж. Берштейн // Междунар. союз кристаллографии. – М.: Наука, 2007. – 500 с.
160. Hilfiker, R. Polymorphism: In the Pharmaceutical Industry / R. Hilfiker. – Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2006. – 414 p.
161. Klaproth, M. H. // J. Bergmannisch. – 1798. – V. I. – P. 294–299.
162. Mitscherlich, E. On the relationship between crystalline form and chemical composition. I. Note on arsenates and phosphates / E. Mitscherlich // Ann. Chim. Phys. – 1822. – V. 19. – P. 350–419.

163. Nangia, A. Conformational polymorphs, multiple Z' crystal structures and phase transformations / A. Nangia // *J. Indian Inst. Sci.* – 2007. – V. 87. – №. 2. – P. 133–147.
164. Lehmann, O. Die Kristallanalyse oder die chemische Analyse durch Beobachtung der Krystallbildung mit Hilfe des Mikroskops / O. Lehmann. – Leipzig: Wilhelm Engelmann, 1891.
165. Ostwald, W. F. Studien über die bildung and umwandlung feöter korper. Studies on formation and transformation of solid materials / Ostwald, W. F. // *Z. Phys. Chem.* – 1897. – V. 22. – P. 289–330.
166. Tamman, G. The States of Aggregation / G. Tamman // Constable and Company, Ltd., London. – 1926. – V. 29. – P. 116–157.
167. Burger, A. On the polymorphism of pharmaceuticals and other molecular crystal. I. Theory of thermodynamic rules / A. Burger, R. Ramberger // *Mikrochim. Acta.* – 1979. – V. 72. – P. 259–272.
168. Burger, A. On the polymorphism of pharmaceuticals and other molecular crystals / A. Burger, R. Ramberger // *Mikrochim. Acta.* – 1979. – V. 72. – P. 273–316.
169. McCrone, W. C. Physics and Chemistry of the Organic Solid State / W. C. McCrone, D. Fox, M. M. Labes, A. Weissberger // 1965. – V. 2. – P. 725–767.
170. Chemburkar S. R. Dealing with the impact of ritonavir polymorphs on the late stages of bulk drug process development / S. R. Chemburkar, J. Bauer, K. Deming, H. Spiwek, K. Patel, J. Morris, R. Henry, S. Spanton, W. Dziki, W. Porter, J. Quick, P. Bauer, J. Donaubauer, B. A. Narayanan, M. Soldani, D. Riley, K. McFarland // *Org. Process Res. Dev.* – 2000. – V. 4. – №. 5. – P. 413–417.
171. Bauer, J. Ritonavir: an extraordinary example of conformational polymorphism / J. Bauer, S. Spanton, R. Henry // *Pharm. Res.* – 2001. – V. 18. – P. 859–866.
172. Nangia, A. Conformational polymorphism in organic crystals / A. Nangia // *Acc. Chem. Res.* – 2008. – V. 41. – №. 5. – P. 595–604.
173. Yu, L. Polymorphism in molecular solids: an extraordinary system of red, orange, and yellow crystals / L. Yu // *Acc. Chem. Res.* – 2010. – V. 43. – №. 9. – P. 1257–1266.
174. Haisa, M. The Orthorhombic Form of p-Hydroxyacetanilide / M. Haisa, S. Kashino, H. Maeda // *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.* – 1974. – V. 30. – P. 2510–2512.
175. Haisa, M. The Monoclinic Form of p-Hydroxyacetanilide / M. Haisa, S. Kashino, R. Kawai, H. Maeda // *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.* – 1976. – V. 32. – P. 1283–1285.

176. Park, Y. New Metastable Packing Polymorph of Donepezil Grown on Stable Polymorph Substrates / Y. Park, S. X. M. Boerrigter, J. Yeon, S. H. Lee, S. K. Kang, E. H. Lee // *Cryst. Growth Des.* – 2016. – V. 16. – №. 5. – P. 2552–2560.

177. Parveen, S. Linking solution chemistry to crystal nucleation: the case of tetrolic acid / S. Parveen, R. J. Davey, G. Dent, R. G. Pritchard // *Chem. Commun.* – 2005. – V. 12. – P. 1531–1533.

178. Beloborodova, A. A. First Evidence of Polymorphism in Furosemide Solvates / A. A. Beloborodova, V. S. Minkov, D. A. Rychkov, T. V. Rybalova, E. V. Boldyreva // *Cryst. Growth Des.* – 2017. – V. 17. – №. 5. – P. 2333–2341.

179. Desiraju, G. R. Intermolecular proton transfers in the solid state. Conversion of the hydroxyazo into the quinone hydrazone tautomer of 2-amino-3-hydroxy-6-phenylazopyridine. X-Ray crystal structures of the two forms / G. R. Desiraju // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* – 1983. – V. 7. – P. 1025–1030.

180. Filip, L. A. Triclinic polymorph of sulfasalazine / L. A. Filip, M. R. Caira, S. I. Farcas, M. T. Bojita // *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* – 2001. – V. 57. – P. 435–436.

181. Blake, A. J. The imide tautomer of sulfasalazine / A. J. Blake, X. Lin, M. Schroder, C. Wilson, R.-X. Yuan // *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* – 2004. – V. 60. – P. 226–228.

182. Kuhner-Brandstatter, M. Polymorphie bei Arzneistoffen / M. Kuhner-Brandstatter // *Pharm. Unserer Zeit.* – 1975. – V. 4. – P. 131–137.

183. Gu, C. Grouping solvents by statistical analysis of solvent property parameters: implication to polymorph screening / C. Gu, H. Li, R. B. Gandhi // *Int. J. Pharm.* – 2004. – V. 283. – P. 117–125.

184. Beckmann, W. Development of a seeding technique for the crystallization of the metastable a modification of abecarnil / W. Beckmann, K. Nickisch, U. Budden // *Org. Process Res. Dev.* – 1998. – V. 2. – P. 298–304.

185. Behme, R. J. Heat of fusion measurement of a low melting polymorph of carbamazepine that undergoes multiple-phase changes during differential scanning calorimetry / R. J. Behme, D. Brooke // *J. Pharm. Sci.* – 1991. – V. 80. – №. 10. – P. 986–990.

186. Park, Y. Crystal structures of tetramorphic forms of donepezil and energy/temperature phase diagram via direct heat capacity measurements / Y. Park, J. Lee, S. H. Lee // *Cryst. Growth Des.* – 2013. – V. 13. – №. 12. – P. 5450–5458.
187. Cardew, P. T. The Kinetics of Solvent-Mediated Phase Transformations / P. T. Cardew, R. J. Davey // *Proc. R. Soc. London, Ser. A* – 1985. – V. 398. – №. 1815. – P. 415–428.
188. Gu, C. H. Polymorph screening: influence of solvents on the rate of solvent-mediated polymorphic transformation / C. H. Gu, Jr. V. Young, D. J. W. Grant // *J. Pharm. Sci.* – 2001. – V. 90. – №. 11. – P. 1878–1890.
189. Fayzullin, R. R. Intricate Phase Behavior and Crystal Structure Features of Chiral para-Methoxyphenyl Glycerol Ether Forming Continuous and Partial Solid Solutions / R. R. Fayzullin, D. V. Zakharychev, A. T. Gubaidullin, O. A. Antonovich, D. B. Krivolapov, Z. A. Bredikhina, A. A. Bredikhin // *Cryst. Growth Des.* – 2017. – V. 17. – №. 1. – P. 271–283.
190. Datta, S. Crystal structures of drugs: advances in determination, prediction and engineering / S. Datta, D. J. W. Grant // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2004. – V. 3. – №. 1. – P. 42–57.
191. IUPAC Compendium of Chemical Terminology, available at <http://iupac.org/publications/compendium/>.
192. Cruz-Cabeza, A. J. Facts and fictions about polymorphism / A. J. Cruz-Cabeza, S. M. Reutzel-Edens, J. Bernstein // *Chem. Soc. Rev.* – 2015. – V. 44. – №. 23. – P. 8619–8635.
193. Khrustalev, V. N. Absolute Configuration and Polymorphism of 2-Phenylbutyramide and α -Methyl- α -phenylsuccinimide / V. N. Khrustalev, B. Sandhu, S. Bentum, A. Fonari, A.V. Krivoshein, T. V. Timofeeva // *Cryst. Growth Des.* – 2014. – V. 14. – №. 7. – P. 3360–3369.
194. Wallach, O. Zur Kenntniss der Terpene und der ätherischen Oele. Ueber gebromte Derivate der Carvonreihe / O. Wallach // *Liebigs Ann. Chem.* – 1895. – V. 286. – P. 119–143.
195. Tatemitsu, H. Optical Activity and Absolute Configuration of 2,3:6,7-Dibenzobicyclo[3.3.1]nona-2,6-diene Derivatives / H. Tatemitsu, F. Ogura, Y. Nakagawa, M. Nakagawa, K. Naemura, M. Nakazaki // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 1975. – V. 48. – P. 2473–2483.

196. Brandel, C. Impact of Molecular Flexibility on Double Polymorphism, Solid Solutions and Chiral Discrimination during Crystallization of Diprophylline Enantiomers / C. Brandel, Y. Amharar, J. M. Rollinger, U. J. Griesser, Y. Cartigny, S. Petit, G. Coquerel // *Mol Pharm.* – 2013. – V. 10. – №. 10. – P. 3850–3861.

197. Saygili, N. Synthesis of New 3-Pyrrolin-2-One Derivatives / N. Saygili, A. Altunbas, A. Yesilada // *Turk. J. Chem.* – 2006. – V 30. – №. 1. – P. 125–130.

198. Shiraki, R. Total Synthesis of Natural PI-091, a New Platelet Aggregation Inhibitor of Microbial Origin / R. Shiraki, A. Sumino, K.-I. Tadano, S. Ogawa // *J. Org. Chem.* – 1996. – V. 61. – №. 8. – P. 2845–2852.

199. Koehn, F. E. Microcolins A and B, new immunosuppressive peptides from the blue-green alga *Lyngbya majuscula* / F. E. Koehn, R. E. Longley, J. Reed // *J. Nat. Prod.* – 1992. – V. 55. – №. 5. – P. 613–619.

200. Kiren, S. A facile synthesis of 5-alkoxy-pyrrol-2(5*H*)-ones using a modified aza-Achmatowicz oxidation / S. Kiren, X. Hong, C. A. Leverett, A. Padwa // *Tetrahedron.* – 2009. – V. 65. – №. 33. – P. 6720–6729.

201. 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, термодинамическое 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.

202. 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. – № 99529.

203. 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.

204. Lodochnikova, O. A. “Doubly enantiophobic” behavior during crystallization of racemic 1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one thioether / O. A. Lodochnikova, A. R. Zaripova, R. R. Fayzullin, A. I. Samigullina, I. I. Vandyukova, L. N. Potapova, A. R. Kurbangalieva // *CrystEngComm*. – 2018. – V. 20. – №. 23. – P. 3218–3227.

205. 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.

206. Prasann, M. D. C-halogen $\cdots\pi$ interactions and their influence on molecular conformation and crystal packing: a database study / M. D. Prasanna, T. N. Guru Row // *Cryst. Eng.* – 2000. – V. 3. – №. 2. – P. 135–154.

207. Macrae, C. F. *Mercury 4.0*: from visualization to analysis, design and prediction / C. F. Macrae, I. Sovago, S. J. Cottrell, P. T. A. Galek, P. McCabe, E. Pidcock, M. Platings, G. P. Shields, J. S. Stevens, M. Towler, P. A. Wood // *J. Appl. Crystallogr.* – 2020. – V. 53. – P. 226–235.

208. Dovesi, R. CRYSTAL14: A program for the *ab initio* investigation of crystalline solids / R. Dovesi, R. Orlando, A. Erba, C. M. Zicovich-Wilson, B. Civalleri, S. Casassa, L. Maschio, M. Ferrabone, M. De La Pierre, P. D'Arco, Y. Noel, M. Causa, M. Rerat, B. Kirtman // *Int. J. Quantum Chem.* – 2014. – V. 114. – №. 19. – P. 1287–1317.

209. 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.

210. Shteingolts, S. A. X-ray Charge Density Study of the Drug Methimazole with $Z' = 2$: Differences in the Electronic Structure of the Thiourea Core due to Crystal Packing Effects / S. A. Shteingolts, R. R. Fayzullin // *Cryst. Growth Des.* – 2020. – V. 20. – №. 3. – P. 2074–2090.

211. Espinosa, E. Hydrogen Bond Strength Revealed by Topological Analyses of Experimentally Observed Electron Densities / E. Espinosa, E. Molins, C. Lecomte // *Chem. Phys. Lett.* – 1998. – V. 285. – P. 170–173.

212. 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. – № 97832.

213. Krause, L. Comparison of silver and molybdenum microfocus X-ray sources for single-crystal structure determination / L. Krause, R. Herbst-Irmer, G. M. Sheldrick, D. Stalke // *J. Appl. Crystallogr.* – 2015. – V. 48. – P. 3–10.

214. Sheldrick, G. M. SHELXT – Integrated space-group and crystal-structure determination / G. M. Sheldrick // *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Adv.* – 2015. – V. 71. – P. 3–8.

215. Sheldrick, G. M. Crystal Structure Refinement with SHELXL / G. M. Sheldrick // *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.* – 2015. – V. 71. – P. 3–8.

216. Dolomanov, O.V. OLEX2: A Complete Structure Solution, Refinement and Analysis Program / O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard, H. Puschmann // *J. Appl. Cryst.* – 2009. – V. 42. – № 42. – P. 339–341.

217. Parsons, S. Use of intensity quotients and differences in absolute structure refinement / S. Parsons, H. D. Flack, T. Wagner // *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci. Cryst. Eng. Mater.* – 2013. – V. 69. – P. 249–259.

218. Farrugia, L. J. WinGX and ORTEP for Windows: an update / L. J. Farrugia // *J. Appl. Crystallogr.* – 2012. – V. 45. – P. 849–854.

219. Spek, A. L. Structure validation in chemical crystallography / A. L. Spek // *Acta Crystallogr., Sect D: Biol. Crystallogr.* – 2009. – V. 65. – P. 148–155.

220. Frisch, M. J. Gaussian 16, Revision A.03 / M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. V. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery Jr, J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. J. Bearpark, J. J. Heyd, E. N. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. A. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. P. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M.

Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, D. J. Fox // Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.

221. Perdew, J. P. Generalized Gradient Approximation Made Simple / J. P. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof // *Phys. Rev. Lett.* – 1996. – V. 77. – №. 18. – P. 3865–3868.

222. Perdew, J. P. Generalized Gradient Approximation Made Simple / J. P.; Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof // *Phys. Rev. Lett.* – 1997. – V. 78 – №. 7. – P. 1396.

223. Rassolov, V. A. 6-31G Basis Set for Third-Row Atoms / V. A. Rassolov, M. A. Ratner, J. A. Pople, P. C. Redfern, L. A. Curtiss // *J. Comp. Chem.* – 2001. – V. 22. – №. 9. – P. 976–984.

224. Bader, R. F. W. *Atoms in Molecules: A Quantum Theory* / R. F. W. Bader. – New York: Oxford University Press, 1990. – 437 p.

225. Keith, T. A. AIMAll (Version 19.10.12) / T. A. Keith // TK Gristmill Software, Overland Park KS, USA, 2019 (aim.tkgristmill.com).

226. Chai, J. D. Systematic optimization of long-range corrected hybrid density functionals / J. D. Chai, M. Head-Gordon // *J. Chem. Phys.* – 2008. – V. 128. – №. 8. – №. 084106.

227. Oliveira, V. D. BSSE-correction scheme for consistent Gaussian basis sets of double- and triple-zeta valence with polarization quality for solid-state calculations / V. D. Oliveira, J. Laun, M. F. Peintinger, T. Bredow // *J. Comput. Chem.* – 2019. – V. 40. – №. 27. – P. 2364–2376.

228. Dovesi, R. Quantum-mechanical condensed matter simulations with CRYSTAL / R. Dovesi, A. Erba, R. Orlando, C. M. Zicovich-Wilson, B. Civalleri, L. Maschio, M. Rérat, S. Casassa, J. Baima, S. Salustro, B. Kirtman // *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.* – 2018. – V. 8. – №. 4. – №. e1360.

229. Gatti, C. Crystal field effects on the topological properties of the electron density in molecular crystals: The case of urea / C. Gatti, V. R. Saunders, C. Roetti // *J. Chem. Phys.* – 1994. – V. 101. – №. 12. – P. 10686–10696.

230. Gatti, C. TOPOND14 User's Manual / C. Gatti, S. Casassa // CNR-ISTM, Milan, Italy, 2017.