

## КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 548.737

## ПОЛИМОРФЫ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗИМИДАЗОЛА

У.С. Махмудов<sup>1</sup>, Б. Ташходжаев<sup>1</sup>, С.А. Талипов<sup>2</sup>, М.И. Олимова<sup>1</sup>,  
**Н.С. Мухамедов<sup>1</sup>**, Б.Ж. Элмурадов<sup>1</sup><sup>1</sup>Институт химии растительных веществ им. С.Ю. Юнусова АН РУз, Ташкент, Узбекистан

E-mail: earlsharp@gmail.com

<sup>2</sup>Институт биоорганической химии им. А.С. Садыкова АН РУз, Ташкент, Узбекистан

Статья поступила 15 апреля 2016 г.

При выращивании кристаллов 2-этилбензимидазола из метанола нами получен полиморф **1c**. В полиморфах **1a—c** молекулы 2-этилбензимидазола различаются взаимным расположением в упаковке и расположением этильной группы относительно плоскости бензимидазола. Но при этом характер (последовательность) межмолекулярных Н-связей N—H...N сохраняется, в полиморфе **1b** с четырьмя независимыми молекулами межмолекулярная Н-связь осуществляется между одноименными молекулами. При изучении структуры кристаллов другого производного бензимидазола — 2-(1-гидроксиэтил)бензимидазола (**2**) обнаружена новая полиморфная модификация и приведены результаты сравнительного анализа кристаллической структуры двух полиморфов **2a** и **2b**.

DOI: 10.15372/JSC20170330

**Ключевые слова:** бензимидазолы, полиморфные модификации, 2-этилбензимидазол, 2-(1-гидроксиэтил)бензимидазол, рентгеноструктурный анализ (РСА).

Бензимидазолы — важный класс соединений с химической и практической точек зрения [1—4], склонные образовывать различные полиморфные модификации в зависимости от условий кристаллизации [5, 6]. Примером могут быть кристаллы 2-этилбензимидазола (**1**), выращенные из разных растворителей (дихлорметан/гексан) в двух полиморфных модификациях (**1a**, **1c**) [6]. В полиморфе **1a**, в асимметрической части ячейки содержатся две молекулы 2-этилбензимидазола, и одна из них разупорядочена. Третий полиморф **1b** получили путем охлаждения кристалла полиморфа **1a** до 179 К, в асимметрической части его участвуют четыре молекулы 2-этилбензимидазола [6].

При выращивании кристаллов 2-этилбензимидазола из другого растворителя — метанола нами получен полиморф **1c**, параметры которого представлены в табл. 1 (см. Экспериментальную часть). В полиморфах **1a—c** молекулы 2-этилбензимидазола различаются взаимным расположением в упаковке и расположением этильной группы относительно плоскости бензимидазола. Но при этом характер (последовательность) межмолекулярных Н-связей N—H...N сохраняется, в полиморфе **1b** с четырьмя независимыми молекулами межмолекулярная Н-связь осуществляется между одноименными молекулами [6].

При изучении структуры кристаллов другого производного бензимидазола — 2-(1-гидроксиэтил)бензимидазола (**2**) обнаружена новая полиморфная модификация (или, возможно, сольват). Параметры элементарной ячейки кристаллов молекулы **2** [7]:  $a = 13,734(3)$ ,  $b = 15,376(3)$ ,  $c = 7,916(2)$  Å,  $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ , пространственная группа  $P2_12_12_1$  — не совпадают с нашими данными РСА, полученными для кристалла этого соединения (табл. 1). С целью

Т а б л и ц а 1

Основные кристаллографические параметры и характеристики рентгеноструктурного эксперимента для структур **1c**, **2a**

Соединение	<b>1c</b> *	<b>2a</b>
Молекулярная формула	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub>	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O
M <sub>r</sub> , г/мол	146,19	162,19
Сингония	Моноклинная	Моноклинная
Пространственная группа	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>c</i>	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>c</i>
<i>Z</i>	4	4
<i>a</i> , <i>b</i> , <i>c</i> , Å	6,806(1), 11,893(2), 10,094(2)	10,603(2), 10,341(2), 8,656(2)
β, град.	97,53(2)	105,86(3)
<i>V</i> , Å <sup>3</sup>	810,0(3)	912,9(3)
ρ, г/см <sup>3</sup>	1,199	1,180
Размеры кристалла, мм	0,35×0,48×0,55	0,40×0,45×0,55
Область сканирования 2θ, град.	5,78 ≤ θ ≤ 75,92	4,33 ≤ θ ≤ 56,32
μ <sub>ср</sub> , мм <sup>-1</sup>	0,574	0,642
Число независимых отражений	1661	1186
Число отражений с <i>I</i> > 2σ( <i>I</i> )	1272	861
<i>R</i> 1 ( <i>I</i> > 2σ( <i>I</i> ) и общее)	0,0461 (0,0625)	0,0455 (0,0682)
<i>wR</i> 2	0,1173 (0,1326)	0,1251 (0,1446)
GOOF	1,020	0,949
Разностные пики ЭП, е/Å <sup>3</sup>	0,184 и -0,185	0,142 и -0,121
CCDC	1455573	1455574

\* Структура ранее описана в работе [ 6 ].

выяснения этого вопроса нами проведен PCA, и в настоящей работе приводятся результаты сравнительного анализа кристаллической структуры рассматриваемых двух полиморфов **2a**, **2b** (рис. 1).

**Экспериментальная часть. Выращивание монокристаллов.** Монокристаллы соединений **1** и **2** были выращены из раствора метанола путем медленного испарения растворителя при комнатной температуре и имели вид прозрачных призм.

**Рентгеноструктурный эксперимент.** Параметры элементарной ячейки определены и уточнены на дифрактометре CCD Xcalibur Ruby (Oxford Diffraction) для кристаллов **1c** и на четырехкружном дифрактометре STOE Stadi-4 для кристаллов **2a** с использованием CuK<sub>α</sub>-излучения, графитовый монохроматор (*T* = 293 К). Трехмерный набор отражений получен на соответствующих дифрактометрах. Поправка на поглощение вводилась методом Multi-scan [ 8 ]. В табл. 1 приведены основные параметры рентгеноструктурных экспериментов и расчетов уточнения структур кристаллов **1c** и **2a**.

Структуры расшифрованы прямым методом в рамках комплекса программ SHELXS-2014, расчеты по уточнению структур выполнены по программе SHELXL-2014 [ 9 ]. Все неводород-

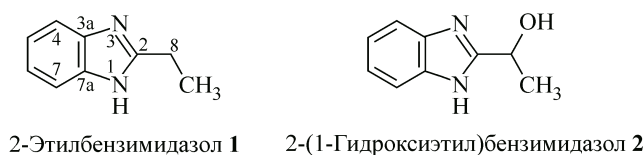


Рис. 1. Полиморфная модификация **2b**

ные атомы уточнены методом наименьших квадратов (по  $F^2$ ) в полноматричном анизотропном приближении. Положения атомов водорода установлены геометрически по принципу наездника и уточнены с фиксированными параметрами изотропного смещения  $U_{\text{iso}} = nU_{\text{eq}}$ , где  $n = 1,5$  для метильных групп и  $1,2$  для остальных, а  $U_{\text{eq}}$  — эквивалентный изотропный параметр смещения соответствующих атомов углерода. Координаты атомов водорода NH- и OH-групп определены экспериментально из разностного синтеза электронной плотности (ЭП) и уточнены изотропно.

Материалы рентгеноструктурного анализа в виде CIF-файла депонированы в Кембриджском центре кристаллоструктурных данных (CCDC), откуда могут быть свободно получены по запросу по следующей ссылке: [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif)

**Обсуждение результатов.** В молекулах **1** и **2** этильная группа конформационно подвижна, что может оказаться основной причиной появления полиморфной модификации. Наше предположение подтверждает также анализ кристаллической структуры молекулы **2**, образующей два полиморфа **2a** и **2b** [6]. В асимметрической части ячейки полиморфа **2a** участвует одна молекула, а полиморфа **2b** — две молекулы.

Молекулярная структура в полиморфе **2a** содержит плоское ( $\pm 0,007 \text{ \AA}$ ) псевдоароматическое бензимидазольное ядро и подвижный 1-гидроксиэтильный фрагмент в положении C2. Расположение этого фрагмента относительно плоскости бензимидазольного ядра в полиморфах **2a** и **2b** разное. Значение торсионного угла N1—C2—C8—C9  $86,9^\circ$  для полиморфа **2a** и для двух независимых молекул полиморфа **2b**  $71,5$  и  $-167,6^\circ$ . Анализ литературы показывает произвольность этой величины в аналогичных производных бензимидазола [10—12]. Длины валентных связей C—N (связи равны N1—C2  $1,312(2)$ ,  $1,314(3) \text{ \AA}$  и C2—N3  $1,359(2)$ ,  $1,349(3) \text{ \AA}$  соответственно) и найденное экспериментально положение H у атома N2 указывают на присутствие двойной связи при N1 в **2a**.

Упаковка молекулы **2** в кристаллических полиморфах **2a** и **2b** показана на рис. 2. В молекуле **2** межмолекулярную H-связь могут образовать бензимидазольное ядро (неподеленная пара электронов атома N и атома водорода NH-группы) и подвижный 1-гидроксиэтильный фрагмент (OH-группа). Упаковка молекул в полиморфе **2b** составлена по данным работы [6], где молекулы упакованы в пространственной группе  $P2_12_12_1$  и асимметрическая часть состоит из двух энантиомеров молекулы 2-(1-гидроксиэтил)бензимидазола, различающихся конфигурацией асимметрического центра C8. Как видно из рис. 2, характер и последовательность межмолекулярных H-связей в полиморфах **2a** и **2b** визуально особенно не различаются. В обоих кристаллах наблюдается H-связь типа N—H...O и O—H...N.

В кристалле полиморфа **2a** молекулы связаны O—H...N-связью вдоль плоскости симметрии скольжения  $c$  и образуют цепь вдоль соответствующей плоскости. Молекулы, связанные

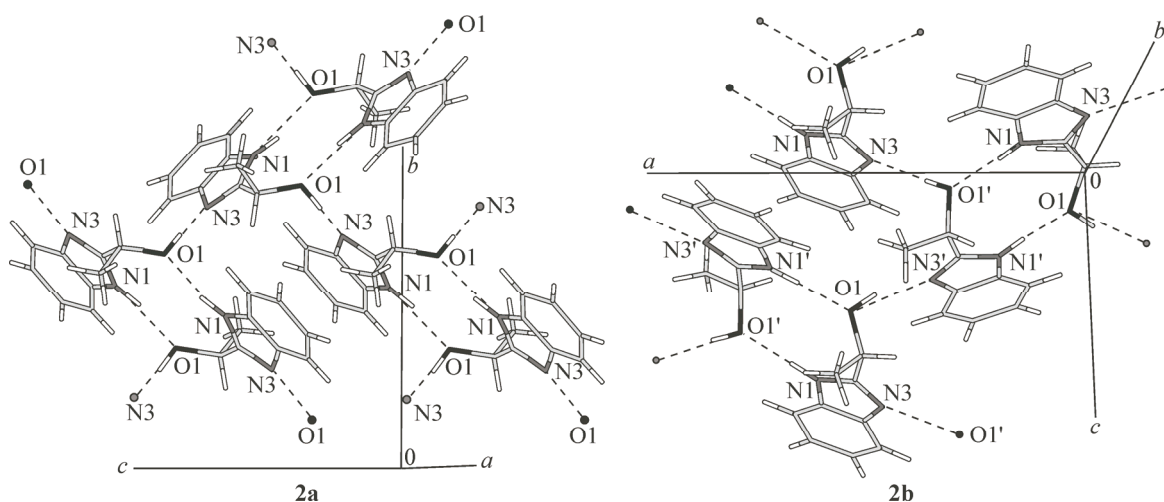


Рис. 2. Упаковка молекулы **2** в двух полиморфах

Т а б л и ц а 2

*Геометрические параметры межмолекулярных Н-связей в полиморфах 2a и 2b*

D—H...A	$d(D—H)$ , Å	$d(H...A)$ , Å	$d(D...A)$ , Å	$\angle(DHA)$ , град.	Симметрия
Полиморф <b>2a</b>					
N1—H...O	0,87(3)	1,93(4)	2,784(3)	168(2)	$1-x, 1-y, -z$
O—H...N3	1,15(4)	1,55(4)	2,697(3)	172(2)	$x, 1,5-y, -1/2+z$
Полиморф <b>2b</b>					
N1—H...O1'	0,86	1,93	2,750(3)	160	$1/2+x, 1/2-y, 1-z$
N1'—H...O1	0,86	1,97	2,828(4)	178	$1/2+x, 1/2-y, 1-z$
O1'—H...N3	0,82	1,91	2,713(4)	170	$x, y, z$
O1—H...N3'	0,82	1,93	2,743(4)	170	$x, y, 1+z$

Пр и м е ч а н и е.  $d$  — расстояние, D — донор, A — акцептор.

центром симметрии двумя Н-связями типа N—H...O, образуют слой в плоскости осей  $b, c$ . В кристалле разные энантиомеры, образуемые за счет элементов симметрии и связанные Н-связью, формируют слой в вышеуказанной плоскости.

В кристалле другого полиморфа **2b** исходные энантиомеры связаны межмолекулярной Н-связью O1—H...N3', и они за счет элемента трансляции вдоль оси  $c$  и Н-связи O1'—H...N3 образуют цепь вдоль соответствующей оси. Эти цепи также двумя Н-связями типа N—H...O (опять связываются разные энантиомеры, преобразованные винтовой осью вдоль  $a$ ) связываются в слой в плоскости осей  $a, c$ . При этом одноименные энантиомеры в кристалле полиморфа **2b** межмолекулярными Н-связями не связаны.

В табл. 2 приводятся геометрические параметры Н-связей в полиморфах **2a** и **2b**. Из табличных данных можно заметить, что Н-связи в двух полиморфах **2a** и **2b** по длине существенно не различаются, но элементы преобразования (симметрии) в полиморфах совершенно разные.

Таким образом, в полиморфах 2-этилбензимидазола, 2-(1-гидроксиэтил)бензимидазола имеется свобода во взаимном расположении этильной группы и 1-гидроксиэтильного фрагмента соответственно, при этом сохраняется характер водородных связей и подбирается элемент симметрии в рамках принципа плотнейшей упаковки. Наблюдаемое кристаллохимическое явление можно отнести к конформационному полиморфизму.

Данная работа выполнена при финансовой поддержке и в рамках задач гранта ФА-Ф7-Т185 по программе фундаментальных научных исследований АН РУз.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Умаров А.А. Бензимидазолы, их регуляторные свойства и функции. — Ташкент: Фан, 1990.
2. Фунгициды / Под ред. Н.Н. Мельникова. — Ташкент: Фан, 1980.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 14-е изд. — М.: Новая волна, 2004, Т.1-2.
4. Hein D.W., Alheim R.J., Leavitt J.J. // J. Am. Chem. Soc. — 1957. — **79**. — P. 427 — 429.
5. Hsu C.-H., Litt M.H., Chen H.W. // Govt. Rep. Announce. (USA) — 1976. — **76**. — P. 90 (Private communications).
6. Cabildo P., Claramunt R.M., Zuniga J., Alkorta I., Elguero J. // Z. Kristallogr.-Crystalline Mater. — 2015. — **230**, N 6. — P. 427 — 438.
7. Xia Rong, Xu Hai-Jun // Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online. — 2008. — **64**. — P. o1223.
8. Oxford Diffraction. CrysAlisPro. Oxford Diffraction Ltd, Abingdon, Oxfordshire, England, 2007.
9. Sheldrick G.M. // Acta Crystallogr. A. — 2008. — **64**. — P. 112 — 122.
10. Ramaiah K., Dubey P.K., Ramanatham J. et al. // Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem. — 2002. — **41**. — P. 2136.
11. Cameron T.S., Clyburne J.A.C., Dubey P.K. et al. // Can. J. Chem. — 2003. — **81**. — P. 612.
12. Xia Rong // Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online. — 2009. — **65**. — P. o2032.