

Л. А. Каюкова, К. М. Бекетов, А. Л. Ахелова, К. Д. Пралиев

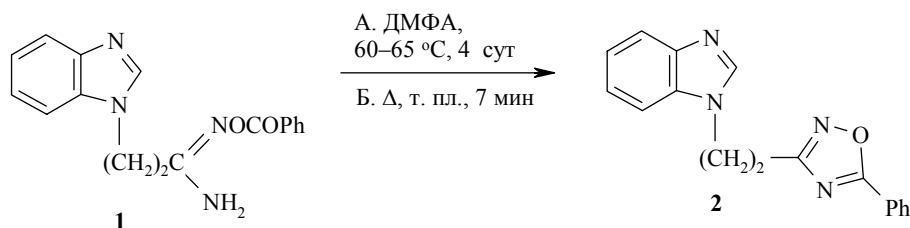
СИНТЕЗ
2-[2-(5-ФЕНИЛ-1,2,4-ОКСАДИАЗОЛ-3-ИЛ)ЭТИЛ]БЕНЗИМИДАЗОЛА
И ЕГО РЕНТГЕНОСТРУКТУРНЫЙ АНАЛИЗ

Циклизацией О-бензоил-2-(бензимидазол-1-ил)пропиоамидоксима при разных температурных условиях получен 2-[2-(5-фенил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил]бензимидазол, структура которого определена методом РСА.

Ключевые слова: О-бензоил-2-(бензимидазол-1-ил)пропиоамидоксим, 2-[2-(5-фенил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил]бензимидазол, дегидратация, РСА.

Ранее [1, 2] мы показали, что О-ароил-2-пиперидино(морфолино)-пропиоамидоксимы при нагревании в растворе ДМФА при 60 °С в течение 1–2.5 ч (метод А) циклизуются в соответствующие оксадиазолы, тогда как при нагревании в твердой фазе (метод Б) для осуществления этой реакции достаточно 30 с.

Поскольку полученный нами [3, 4] гидрохлорид О-бензоил-2-(бензимидазол-1-ил)пропиоамидоксима (**1**) проявил противотуберкулезную и нейрофармакологическую активность, мы осуществили дегидратацию его основания с целью дальнейшего изучения биологического действия образуемого при этом 2-[2-(5-фенил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил]бензимидазола (**2**). Оказалось, что для циклодегидратации основания **1** по методу А требуется значительно больше времени (4 сут), выход 42%, тогда как при простом расплавлении кристаллов **1** (метод Б) уже через 7 мин соединение **2** было получено с выходом 58%. Строение полученного соединения **2** подтверждено спектрами ЯМР ¹Н, элементным анализом, а также методом РСА, который окончательно доказывает структуру полученного 2-[2-(5-фенил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил]бензимидазола (**2**) (рис. 1, 2).



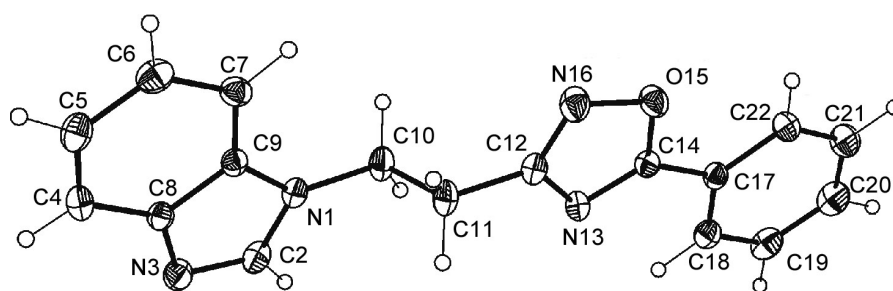


Рис. 1. Молекулярное строение, нумерация атомов соединения **2**

Значения валентных связей оксадиазола **2** (рис. 1) близки к стандартным. Как и следовало ожидать, бензимидазольный заместитель в молекуле **2** плоский, его шестичленный цикл плоский в пределах 0.001, а пятичленный – в пределах 0.002 Å. Угол между среднеквадратичными плоскостями этих циклов составляет 0.8(3)°. Оксадиазольный и фенильные циклы (плоские в пределах 0.004 и 0.002 Å соответственно) лежат в одной плоскости. Диэдральный угол между ними составляет 1.4(4)°.

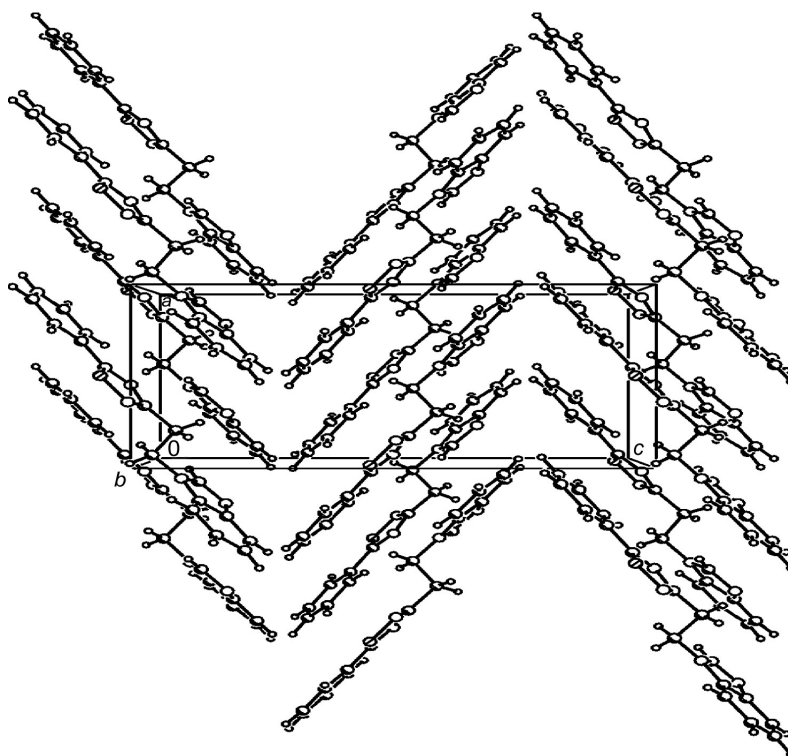


Рис. 2. Кристаллическая структура соединения **2**

Кристаллографические параметры и экспериментальные данные для соединения **2**

Эмпирическая формула	C ₁₇ H ₁₄ N ₄ O
Параметры ячейки	
<i>a</i> , Å	8.2131(4)
<i>b</i> , Å	11.1885(5)
<i>c</i> , Å	16.0551(7)
α, град.	90
β, град.	90
γ, град.	90
Простр. группа	<i>Pna</i> (2) ₁
<i>V</i> , Å ³	1475.34(12)
<i>Z</i>	4
ρ _{выч.} , г/см ³	1.307
μ, мм ⁻¹	0.085
<i>F</i> (000)	608
Число отснятых отражений	16 640
Число отражений для расчета	1563
GOOF	1.033
Финальный R-фактор [<i>I</i> >2σ(<i>I</i>)]	<i>R</i> ₁ = 0.0306, <i>wR</i> ₂ = 0.0803
Остаточная электронная плотность, эл. Å ⁻³	0.123 и -0.111

В кристаллах молекулы **2** наблюдаются, в основном, ван-дерваальсовы взаимодействия (рис. 2). Кроме этого, наблюдаются слабые связи C–H...N с геометрическими характеристиками C(7)–H...N(16) [–0.5+*x*, 2.5–*y*, *z*], C...N – 3.419(3), H...N – 2.50(3), C–H – 1.00(3) Å; посредством этих связей молекулы **2** сшиваются в стопки, параллельные оси *a* (рис. 2).

Длины связей (*d*) соединения **2**

Связь	<i>d</i> , Å	Связь	<i>d</i> , Å	Связь	<i>d</i> , Å
N(1)–C(2)	1.356(3)	C(7)–C(9)	1.378(3)	O(15)–N(16)	1.422(2)
N(1)–C(9)	1.385(2)	C(8)–C(9)	1.394(3)	C(17)–C(18)	1.383(3)
N(1)–C(10)	1.452(3)	C(10)–C(11)	1.517(3)	C(17)–C(22)	1.395(3)
C(2)–N(3)	1.310(3)	C(11)–C(12)	1.495(3)	C(18)–C(19)	1.390(3)
N(3)–C(8)	1.390(2)	C(12)–N(16)	1.296(3)	C(19)–C(20)	1.370(4)
C(4)–C(5)	1.368(3)	C(12)–N(13)	1.375(3)	C(20)–C(21)	1.372(4)
C(4)–C(8)	1.396(3)	N(13)–C(14)	1.297(2)	C(21)–C(22)	1.390(3)
C(5)–C(6)	1.393(4)	C(14)–O(15)	1.337(2)		
C(6)–C(7)	1.386(3)	C(14)–C(17)	1.464(3)		

Валентные углы (ω) соединения 2

Угол	ω , град.	Угол	ω , град.
C(2)–N(1)–C(9)	106.24 (17)	N(16)–C(12)–N(13)	114.79 (18)
C(2)–N(1)–C(10)	126.24 (19)	N(16)–C(12)–C(11)	122.56 (19)
C(9)–N(1)–C(10)	127.44 (18)	N(13)–C(12)–C(11)	122.63 (19)
N(3)–C(2)–N(1)	114.37 (18)	C(14)–N(13)–C(12)	102.44 (15)
C(2)–N(3)–C(8)	103.86 (16)	N(13)–C(14)–O(15)	113.70 (16)
C(5)–C(4)–C(8)	117.6 (2)	N(13)–C(14)–C(17)	127.89 (17)
C(4)–C(5)–C(6)	121.4 (2)	O(15)–C(14)–C(17)	118.41 (17)
C(7)–C(6)–C(5)	122.0 (2)	C(14)–O(15)–N(16)	105.70 (15)
C(9)–C(7)–C(6)	116.1 (2)	C(12)–N(16)–O(15)	103.35 (16)
N(3)–C(8)–C(9)	110.52 (17)	C(18)–C(17)–C(22)	120.4 (2)
N(3)–C(8)–C(4)	129.29 (19)	C(18)–C(17)–C(14)	118.78 (18)
C(9)–C(8)–C(4)	120.18 (17)	C(22)–C(17)–C(14)	120.80 (19)
C(7)–C(9)–N(1)	132.33 (19)	C(17)–C(18)–C(19)	119.7 (2)
C(7)–C(9)–C(8)	122.65 (19)	C(20)–C(19)–C(18)	120.0 (3)
N(1)–C(9)–C(8)	105.01 (16)	C(19)–C(20)–C(21)	120.4 (2)
N(1)–C(10)–C(11)	111.96 (17)	C(20)–C(21)–C(22)	120.8 (3)
C(12)–C(11)–C(10)	110.98 (18)	C(21)–C(22)–C(17)	118.6 (3)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H записаны на приборе Mercury-300 (300 МГц) в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ГМДС (δ 0.05 м. д.) Контроль за ходом реакции осуществлялся с помощью ТСХ на пластинках Silicagel (Fluka), элюент этанол–бензол, 3:1.

О-Бензоил-2-(бензимидазол-1-ил)пропиоамидоксим (1). К раствору 1.0 г (2.9 ммоль) гидрохлорида соединения **1** [5] в 10 мл дистиллированной воды добавляют 0.40 г (2.9 ммоль) K_2CO_3 , выпавший осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из этанола. Выход 0.67 г (75%), R_f 0.40, т. пл. 118 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.74 (2H, т, $J = 7.0$, $\alpha\text{-CH}_2$); 4.63 (2H, т, $J = 7.0$, $\beta\text{-CH}_2$); 6.82 (2H, с, NH_2); 8.62 (1H, с, $\text{C}_{(2)\text{sp}2}\text{-H}$); 7.62–8.12 (9H, м, CH_{Ar}). Найдено, %: С 66.55; Н 5.39. $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: С 66.22; Н 5.23.

2-[2-(5-Фенил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил]бензимидазол (2). А. Смесь 0.67 г (2.2 ммоль) соединения **1**, 0.3 г молекулярных сит и 15 мл ДМФА нагревают на водяной бане при 60–65 °С в течение 4 сут, отфильтровывают молекулярные сита, фильтрат упаривают на масляном насосе. Полученный остаток перекристаллизовывают из этанола. Выход 0.27 г (42%), R_f 0.63, т. пл. 86 °С.

Б. Нагревают 0.4 г (1.3 ммоль) соединения **1** до температуры плавления (118 °С) и через 7 мин полученный сплав перекристаллизовывают из этанола. Выход 0.22 г (58%), R_f 0.63, т. пл. 86 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.38 (2H, т, $J = 7.0$, $\alpha\text{-CH}_2$); 4.72 (2H, т, $J = 7.0$, $\beta\text{-CH}_2$); 8.22 (1H, с, $\text{C}_{(2)\text{sp}2}\text{-H}$); 7.16–8.07 (9H, м, CH_{Ar}). Найдено, %: С 70.21; Н 5.16. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: С 70.33; Н 4.86.

Рентгеноструктурное исследование выполнено на дифрактометре KUMA/OXFORD KM4 при комнатной температуре ($\theta/2\theta$ -сканирование с применением графитового монохроматора на $\text{MoK}\alpha$ -излучении, $\theta_{\text{max}} = 26.37$, $\lambda = 0.71073$ Å). Кристаллы соединения **2**: сингония орторомбическая. Структуру расшифровывали прямыми методами и уточнение проводили в анизотропном (для атомов водорода в изотропном) приближении тепловых

колебаний атомов методом наименьших квадратов с помощью комплексов программ SHELX-97 [6]. С помощью разностных синтезов определяли положение всех атомов водорода. Окончательный фактор составил 0.0306 по 1563 отражениям с $I > 2\sigma(I)$. Параметры элементарной ячейки и характеристики эксперимента представлены в табл. 1, длины связей и валентные углы в табл. 2, 3.

Данные PCA депонированы в Кембриджском банке данных (CCDC 254116).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Л. А. Каюкова, К. Д. Пралиев, И. С. Жумадильдаева, *Изв. АН, Сер. хим.*, 1945 (2002).
2. Л. А. Каюкова, *XTC*, 253 (2003) [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **39**, 223(2003)].
3. Л. А. Каюкова, К. Д. Пралиев, А. Л. Котова, А. Е. Кривцова, Предпат. РК № 8391; *Бюл. "Пром. собств."*, Алматы, № 1, 46 (2000).
4. Л. А. Каюкова, К. Д. Пралиев, Г. М. Пичхадзе, Д. М. Кадырова, Е. Е. Браун, К. У. Есетова, Предпат. РК № 10512; *Бюл. "Пром. собств."*, Алматы, № 8, 104 (2001).
5. Л. А. Каюкова, К. Д. Пралиев, А. Л. Ахелова, *Изв. МОН РК, НАН РК. Сер. хим.*, № 5, 75 (2003).
6. G. M. Sheldrick, *SHELXS97 and SHELXL97*. Univ. of Göttingen, Göttingen, Germany, 1997.

*Институт химических наук им. А. Б. Бектурова
МОН Республики Казахстан, Алматы 010050,
e-mail: lka Yukova@mail.ru*

Поступило 16.11.2004