

УДК 548.33:548.75:632.958.31:632.95.024

ОСОБЕННОСТИ КРИСТАЛЛИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ И ТОКСИЧНОСТИ ПОЛИМОРФНЫХ МОДИФИКАЦИЙ РОДЕНТИЦИДНОЙ СУБСТАНЦИИ «ДИФЕНАЦИН»

© 2024 г. А. Н. Кочетов^{а, *}, Л. А. Носикова^а, З. А. Кудряшова^а, В. В. Чернышев^{б, в}, В. А. Тафеенко^в, С. Ф. Дунаев^в, А. Ю. Цивадзе^{а, б}

^аРТУ-МИРЭА Российский технологический университет, Институт тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова, Москва 119571, Россия

^бИнститут физической химии и электрохимии РАН, Москва 119991, Россия

^вМосковский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва 119991, Россия

*e-mail: kochchem@mail.ru

Поступила в редакцию 04.10.2023

После доработки: 04.10.2023

Принята к публикации 18.10.2023

По оригинальным методикам получены две новые полиморфные формы (I и II) 2-(дифенилацетил)индандиона-1,3 (C₂₃H₁₆O₃, «дифенацин», ДФ). Кристаллические структуры полиморфных форм, расшифрованные с помощью метода РСА (рентгеноструктурного анализа), сравнили с известной модификацией (III). Структура последней была повторно выделена и исследована при низкой температуре. Кристаллографические параметры полиморфных форм ДФ: (I) – пр.гр. Pna2₁; $a = 8.549(2)$, $b = 35.323(7)$, $c = 5.803(1)$ Å, $Z = 4$; (II) – пр.гр. P 2₁/c; $a = 25.856(1)$, $b = 12.363(1)$, $c = 16.081(1)$ Å, $\beta = 94.00(1)^\circ$, $Z = 12$; (III) – пр.гр. P 2₁/n; $a = 10.365(2)$ Å, $b = 12.239(2)$ Å, $c = 13.227(2)$ Å, $\beta = 95.83(1)^\circ$, $Z = 4$. Съемка образцов (I) и (II) осуществлена при комнатной температуре, для (III) – при 173 К. Установлено, что число независимых молекул в полиморфах различно: для (I) и (III) – одна молекула и три независимые молекулы в полиморфе (II). В кристаллах дифенацина конформация нейтральных молекул C₂₃H₁₆O₃ стабилизирована внутримолекулярной водородной связью с локализацией енольного протона возле атома кислорода кетогруппы ацильного фрагмента. В кристаллических упаковках модификаций обнаруживаются различные наборы контактов С–Н...О одновременно с образованием межмолекулярных π–π-стэкинг-взаимодействий индандионатных фрагментов, при этом межплоскостные расстояния варьируются от 3.50 до 3.65 Å. Сделан вывод о том, что молекула C₂₃H₁₆O₃ не содержит хирального центра, однако в кристаллах фенильные группы в ацильном заместителе неэквивалентны, что должно приводить к оптической активности (стереоизомеры в равных количествах). Эффективность полиморфных форм оказалась близкой при одинаковой дозировке 2.28 мг/кг для белых крыс.

Ключевые слова: дифенацин, родентицид, РФА, РСА, полиморфизм, токсичность, 2-(дифенилацетил)-1Н-инден-1,3(2Н)-дион, 2-(дифенилацетил)индандион-1,3, дератизация.

DOI: 10.31857/S0044453724040105, **EDN:** QEWFWR

ВВЕДЕНИЕ

2-(Дифенилацетил)индандион-1,3 (ДФ) является представителем ряда 2-ацилиндандионов-1,3, и его биологическое действие давно описано – наряду с другими гомологами данное

производное оказывает мощное антикоагулянтное воздействие на теплокровных животных и на человека. Торговыми названиями являются «Дифенацин» [1] и «Дипаксин» [2] соответственно. В качестве лекарственного средства «Дипаксин» не одно десятилетие использовался

как антикоагулянт непрямого действия в терапии при профилактике и лечении тромбозов, тромбоэмболий и других заболеваний системы свертываемости крови, однако наличие ряда побочных реакций привело к его замене в терапевтической практике. В настоящее время ДФ используется в качестве активного компонента дератизационных средств (борьба с грызунами) [3].

Известно, что ДФ, как и многие органические соединения, кристаллизуется в решетках низших сингоний и способен существовать в нескольких полиморфных модификациях [4]. Однако в литературе приведены параметры элементарной ячейки только для одной из них [5]. Низкая точность структурных данных, приведенных в последней работе, в сочетании с необходимостью актуализации сведений «структура – биоактивность», стимулировали к проведению повторного исследования строения кристаллов ДФ [6].

Ранее нами были проведены исследования порошкообразных препаратов ДФ [7], включающие ИК-спектроскопию и установление токсикологических характеристик для лабораторных животных (исследование эффективности проводилось на белых крысах методом *per os*). Однако дальнейшее изучение образцов ДФ выявило неоднородный фазовый состав последних. Удалось достаточно четко зафиксировать [7] наличие двух групп образцов: преимущественно содержащих полиморфную форму **IV** или же смеси **IV** с формой **I** в разных соотношениях. Для порошков индивидуальной полиморфной формы **IV** отмечались либрации параметров ячеек до значений 0.5 Å и 1.0°, что ранее было обнаружено для ближайшего гомолога [8].

Данное исследование направлено на установление конформационных особенностей независимых молекул в упаковках полиморфных форм ДФ.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе были использованы две технические субстанции дифенацин (CAS Number [82-66-6]) китайских производителей. Изопропанол («х.ч.», ГОСТ 18300-87), хлороформ («х.ч.», ТУ 6-09-06-4263), ацетон («ос.ч.», 9-5 ОП-2, ТУ 2633-039-44493179-00 с изм. 1, 2), хлористый метилен («х.ч.», ТУ 2631-019-44493179-98 с изм.

1, 2, 3), уксусная кислота («х.ч.», ГОСТ 61-75), ацетонитрил (для ВЭЖХ, “Panreac”, Испания), 1,4-диоксан («ч.д.а.», ГОСТ 10455-80), гексан (для ВЭЖХ, “Panreac”, Испания), этанол (для ВЭЖХ, “Panreac”, Испания), нитрометан (99% “Acros Organics”), диэтиловый эфир («ч.д.а.», ТУ 2600-001-43852015-10) использовались без предварительной очистки.

В процессе работы из технической субстанции по описанной процедуре [6] получена кристаллическая модификация **IV**. Оригинальными методами были выделены модификации **I** и **II** [9, 10]. Модификация **III** была выделена из нитрометана. В дальнейшем кристаллические фазы (**I**, **II**, **IV**) исследованы различными методами, в том числе методом рентгенофазового анализа.

Рентгенофазовый анализ (РФА) образцов проводили на дифрактометре Bruker D8 Advance (CuK_α -излучение) в диапазоне углов $5^\circ - 60^\circ 2\theta$ с шагом 0.020 2θ и выдержкой не менее 0.3 с/шаг. Дифрактограммы индицировали с использованием базы данных PDF2 (2012).

Рентгеноструктурные исследования монокристаллов (**I**, **II**, **IV**) проведены на дифрактометре “StadiVari Pilatus 100K” фирмы STOE, CuK_α -излучение (для **II**), от генератора GeniX^{3D} Cu HF с микрофокусной рентгеновской трубкой и многослойным тонкопленочным эллипсоидальным монохроматором FOX3D HF фирмы Xenocs (Франция). Для исследования полиморфов **I** и **III** использовали MoK_α -излучение, плоский графитовый монохроматор, монокапиллярный коллиматор.

Сбор данных, определение и уточнение параметров элементарных ячеек, обработка дифракционных данных проведено посредством пакета программ “STOE X-Area”. Для кристалла **II** интенсивности рефлексов на фреймах, полученных с двумерного детектора, масштабировались с помощью программы LANA, входящей в пакет X-Area. С помощью алгоритма, включенного в программу LANA, минимизировали разности интенсивностей симметрически эквивалентных рефлексов (метод multi-scan). Съемка кристалла **II** на медном излучении диктовалась стремлением получения большего количества дифракционных пиков в зависимости от угла ϕ , однако полностью преодолеть слабую дифракционную способность кристаллов данного образца не удалось – в основном из-за маленьких

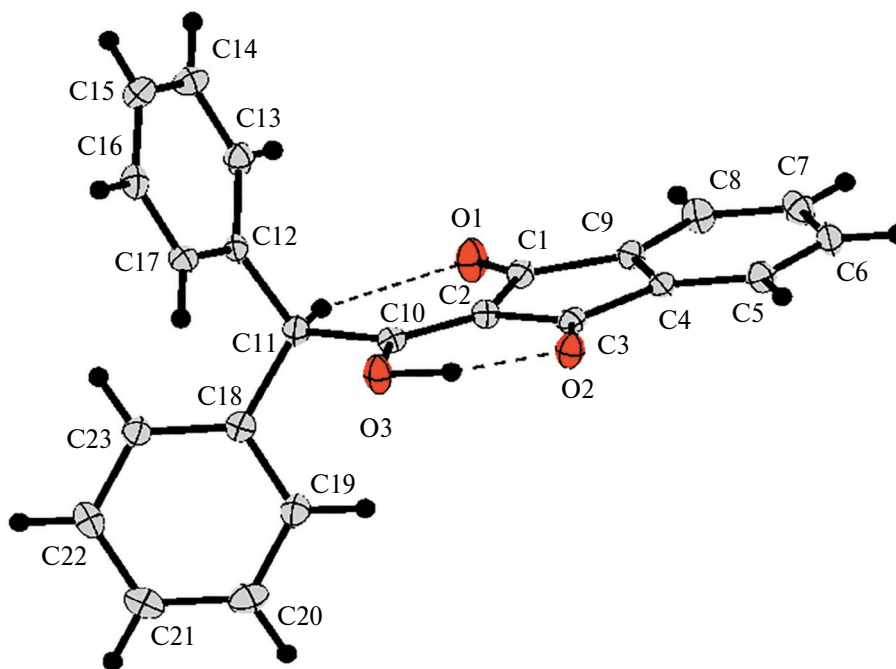


Рис. 1. Молекула ДФ с обозначением важнейших атомов.

размеров кристаллов. Для соединений **I**, **III**, отснятых на более жестком излучении, поправка на поглощение не вводилась.

Структуры решены прямым методом, реализованным в комплексе программ SHELXS-97 [11]. Уточнение позиционных и тепловых параметров неводородных атомов проведено в полноматричном анизотропном приближении. Положения атомов водорода при атомах углерода – расчетные, уточненные по методу «наездник». Положение атомов водорода при оксигруппах и «хиральном» атоме углерода (C11, рис. 1) найдены из синтезов Фурье и уточнялись свободно. Основные кристаллографические параметры приведены в табл. 1, основные длины связей – в табл. 2, параметры ВМВС и слабых взаимодействий – в табл. 3–5, геометрические параметры конформаций ароматических систем в индивидуальных молекулах полиморфных форм **I–IV** – в табл. 6. Более подробную информацию о геометрии молекул в кристалле можно получить, используя файлы, депонированные в Кембриджской базе структурных данных. CCDC номер 2214752 (**I**), 2214753 (**II**), 2214939 (**III**), ZZZHTG01 (**IV**), www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

Графика осуществлена с помощью программы DIAMOND [12].

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Анализ параметров элементарных ячеек и пространственных групп (табл. 1) показал, что варьирование условий кристаллизации позволило получить три различных полиморфа молекулы 2-(дифенилацетил)индандиона-1,3. Отметим, что две полиморфные формы кристаллизуются в моноклинной сингонии ($P2_1/c$, $P2_1/n$ – центросимметричные пространственные группы) и один полиморф (**II**) – в орторомбической сингонии ($Pna2_1$, нецентросимметричная пространственная группа).

Для гомологической серии 2-(ацил)замещенных индандионов-1,3 методом PCA были исследованы первые представители ряда – 2-(ацетил)индандион-1,3 (метиловое производное), его дейтероаналог [13, 14], а также практически значимый инсектицид 2-(триметилацетил)индандион-1,3 [14, 15] и 2-(4'-диметиламинооциннамоил)индандион-1,3 [16]. Установлено, что структурными единицами для них являются нейтральные молекулы, конфигурация которых стабилизирована внутримолекулярной водородной связью (ВМВС), «енольный» атом водорода (или атом дейтерия [13]) локализуется у атома кислорода кето-группы ацильного фрагмента, при этом образуется псевдоциклическая хелатная структура. В кристаллической структуре молекулы располагаются парами

Таблица 1. Кристаллографические параметры и параметры расшифровки и уточнения C₂₃H₁₆O₃

Эмпирическая формула	IV	I	II	III
Код соединения CCDC	ZZZHTG01	2214752	2214753	2214939
Формула	C ₂₃ H ₁₆ O ₃	C ₂₃ H ₁₆ O ₃	3(C ₂₃ H ₁₆ O ₃)	C ₂₃ H ₁₆ O ₃
<i>M</i> , г/моль	340.36	340.36	3(340.36)	340.36
<i>T</i> , К	293(2)	295(2)	293(2)	173
Пр. гр., <i>Z</i>	P 2 ₁ /n, 4	Pna2 ₁ , 4	P 2 ₁ /c, 4	P 2 ₁ /n, 4
<i>a</i> , Å	10.459(3)	8.5490(17)	25.8557(10)	10.3653(15)
<i>b</i> , Å	12.354(2)	35.323(7)	12.3627(10)	12.2392(16)
<i>c</i> , Å	13.290(3)	5.8030(12)	16.0811(10)	13.2269(19)
β , град	96.67(1)	90.0	94.00(1)	95.834(4)
<i>V</i> , Å ³	1705.6	1752.4(6)	5127.7(6)	1669.3(4)
ρ (выч), г/см ³	1.325	1.551	1.355	1.350
<i>F</i> (000)	712	832	2200	708
μ (MoK α), мм ⁻¹	0.087	1.591	0.798*	0.089
Тип/область сканирования по θ , град.	$\omega/2.26-30.24$	$\omega/1.15-25.65$	$\omega/3.43-53.96$	$\omega/2.27-26.41$
Интервалы индексов отражений	$-14 \leq h \leq 14,$ $0 \leq k \leq 17,$ $-18 \leq l \leq 0$	$-1 \geq h \leq 10,$ $-40 \leq k \leq 40,$ $0 \leq l \leq 7$	$-7 \leq h \leq 27,$ $-12 \leq k \leq 7,$ $-16 \leq l \leq 16.$	$-12 \geq h \leq 5,$ $-15 \leq k \leq 14,$ $-15 \leq l \leq 16$
Общее число отражений	2527	4072	7448	7151
Число независимых отражений	2438	1822	6154	3248
Число отражений, $I > 2\sigma(I)$	2423	964	2023	1656
R_1 ($I > 2\sigma(I)$)	0.0533, $wR_2 = 0.0551$	0.0354, $wR_2 = 0.1127$	0.0751, $wR_2 = 0.1178$	0.0446, $wR_2 = 0.1212$
wR_2 (по всем рефлексам)	0.1463, $wR_2 = 0.1521$	0.0871, $wR_2 = 0.1281$	0.1887, $wR_2 = 0.2770$	0.0792, $wR_2 = 0.0995$
GOOF	1.056	0.775	0.824	0.878
Остаточная электронная плотность min/max, e Å ⁻³ .	0.001/0.004	0.024/0.197	0.115/0.450	0/0

* μ (CuK α), мм⁻¹.

(псевдодимерами), однако упаковочные мотивы для каждого соединения отличаются. Если для 2-(ацетил)- и 2-(триметилацетил) индандионон-1,3 нейтральные молекулы располагаются парами по типу «хвост к голове», а плоскости индандиононовых фрагментов незначительно смещены по направлению друг к другу, то для 2-(4'-диметиламинооциннамоил) индандионон-1,3 молекулы располагаются по типу

«голова к голове» почти друг над другом. Образование псевдодимерных фрагментов за счет π - π -стэкинг-взаимодействий индандиононовых фрагментов, расположенных друг относительно друга по «хвост к голове», наблюдается для некоторых координационных соединений 2-(ацил)производных индандионон-1,3 [17–20]. В 2-[(4-хлорфенил)фенилацетил]-1Н-инден-1,3(2Н)-дионе [8] не удалось

Таблица 2. Отдельные длины связей (d , Å)

Связь/угол	IIa	IIb	IIc	Id	IVe	IIIf
O(3)–C(10)	1.326	1.320	1.321	1.336	1.325	1.330
O(3)–H(O3)	1.148	1.043	0.847	1.094	1.046	1.071
O(2)–C(3)	1.229	1.229	1.235	1.238	1.236	1.242
O(1)–C(1)	1.227	1.223	1.225	1.215	1.209	1.224
C(1)–C(9)	1.489	1.486	1.489	1.496	1.494	1.497
C(1)–C(2)	1.464	1.468	1.468	1.465	1.486	1.479
C(9)–C(8)	1.384	1.385	1.382	1.377	1.393	1.377
C(9)–C(4)	1.387	1.386	1.387	1.386	1.384	1.395
C(8)–C(7)	1.383	1.380	1.378	1.388	1.372	1.381
C(8)–H(8)	1.085	1.045	1.122	1.007	0.857	0.949
C(7)–C(6)	1.378	1.376	1.368	1.381	1.372	1.383
C(7)–H(7)	0.910	0.842	0.880	1.040	1.022	0.950
C(6)–C(5)	1.376	1.384	1.390	1.378	1.387	1.390
C(6)–H(6)	0.989	1.156	1.004	0.973	1.058	0.950
C(5)–C(4)	1.379	1.388	1.377	1.386	1.378	1.376
C(5)–H(5)	0.967	0.914	0.913	0.860	0.722	0.949
C(4)–C(3)	1.480	1.478	1.475	1.475	1.495	1.485
C(3)–C(2)	1.447	1.450	1.445	1.450	1.437	1.449
C(2)–C(10)	1.369	1.364	1.375	1.357	1.375	1.361
C(10)–C(11)	1.495	1.510	1.504	1.501	1.494	1.501
C(11)–C(18)	1.535	1.522	1.523	1.507	1.526	1.532
C(11)–C(12)	1.525	1.521	1.529	1.515	1.525	1.525
C(11)–H(11)	0.907	0.997	0.948	0.902	0.981	1.000
C(18)–C(23)	1.383	1.372	1.379	1.385	1.385	1.384
C(18)–C(19)	1.379	1.384	1.388	1.379	1.377	1.387
C(23)–C(22)	1.387	1.396	1.386	1.365	1.394	1.391
C(23)–H(23)	0.996	1.016	0.943	0.980	0.907	0.950
C(22)–C(21)	1.375	1.375	1.371	1.376	1.376	1.381
C(22)–H(22)	1.003	1.000	0.987	1.101	1.036	0.949
C(21)–C(20)	1.362	1.357	1.360	1.349	1.364	1.385
C(21)–H(21)	1.068	1.055	1.077	1.122	1.154	0.949
C(20)–C(19)	1.391	1.392	1.386	1.400	1.390	1.383
C(20)–H(20)	0.929	0.904	1.028	1.039	0.968	0.950

Окончание табл. 2

Связь/угол	IIa	IIb	IIc	Id	IVe	III f
C(19)-H(19)	0.945	0.917	0.948	0.943	0.924	0.949
C(12)-C(13)	1.383	1.378	1.379	1.385	1.404	1.390
C(12)-C(17)	1.379	1.391	1.377	1.383	1.386	1.391
C(13)-C(14)	1.388	1.386	1.386	1.384	1.373	1.384
C(13)-H(13)	0.953	0.959	0.918	0.986	0.875	0.951
C(14)-C(15)	1.373	1.383	1.362	1.373	1.376	1.385
C(14)-H(14)	1.078	1.082	0.977	1.138	0.775	0.951
C(15)-C(16)	1.381	1.380	1.376	1.354	1.376	1.374
C(15)-H(15)	0.882	0.992	1.048	0.988	1.005	0.950
C(16)-C(17)	1.391	1.385	1.396	1.393	1.380	1.385
C(16)-H(16)	1.086	—	1.001	1.023	1.052	0.950
C(17)-H(17)	0.980	0.847	0.974	0.843	0.859	0.950

Таблица 3. Геометрические параметры ВМВС O–H...O в кристаллах полиморфных форм I–IV (d , Å) и валентные углы (ω , град)

ДФ	Контакт	O–H	O...O	H...O	O–H–O
IV	O(3e)–H(O3e)...O(2e)	1.046	2.585	1.677	142.3
II	O(3d)–H(O3d)...O(2d)	1.094	2.598	1.600	148.7
III	O(3a)–H(O3a)...O(2a)	1.148	2.600	1.509	156.0
	O(3b)–H(O3b)...O(2b)	1.043	2.599	1.603	158.1
	O(3c)–H(O3c)...O(2c)	0.847	2.585	1.778	158.7
III	O(3f)–H(O3f)...O(2f)	1.071	2.594	1.593	153.1

Таблица 4. Геометрические параметры контактов C–H...O в кристаллах полиморфных форм I–IV (d , Å) и валентные углы (ω , град)

ДФ	Контакт	C–H	C...O	H...O	C–H–O
IV	C(23e)–H(23e)...O(2e)	0.907	3.461	2.563	170.7
	C(11e)–H(11e)...O(1e)	0.981	3.193	2.383	139.5
I	C(8d)–H(8d)...O(2d)	1.007	3.214	2.456	131.5
	C(19d)–H(19d)...O(1d)	0.943	3.283	2.466	144.9
	C(11d)–H(11d)...O(1d)	0.902	3.122	2.451	131.4
II	C(23a)–H(23a)...O(2a)	0.996	3.499	2.535	162.7
	C(11a)–H(11a)...O(1a)	0.907	3.164	2.387	143.7
	C(23b)–H(23b)...O(2b)	1.016	3.506	2.517	164.5
	C(11b)–H(11b)...O(1b)	0.997	3.174	2.365	137.7
	C(17c)–H(17c)...O(2c)	0.974	3.506	2.558	164.2
	C(11c)–H(11c)...O(1c)	0.948	3.172	2.408	137.5
III	C(23f)–H(23f)...O(2f)	0.950	3.442	2.522	162.9
	C(11f)–H(11f)...O(1f)	1.000	3.174	2.391	134.5

Таблица 5. Реализация π -стэкинг-взаимодействий между ароматическими фрагментами мономерных субъединиц в кристаллических упаковках ДФ

ДФ	Аттрактивные взаимодействия С–Н...л PD-типа	Аттрактивные взаимодействия С–Н...л T-типа
IV	C(1e)–C(10e), «голова–хвост», $d_{\min}=3.54\text{\AA}$	C(6e)...C(12e)–C(17e)
I	C(1d)–C(10d), «голова–хвост», $d_{\min}=3.60\text{\AA}$	C(6d)...C(18d)–C(23d) C(22d)...C(12d)–C(17d)
II	C(1b)–C(10b)...C(1c)–C(10c), «голова–хвост», $d_{\min}=3.53\text{\AA}$ C(1a)–C(10a)...C(12a)–C(17a), $d_{\min}=3.65\text{\AA}$	C(6b)...C(18c)–C(23c) C(6c)...C(12b)–C(17b) C(16a)...C(18a)–C(23a) C(22c)...C(18b)–C(23b)
III	C(1f)–C(10f), «голова–хвост», $d_{\min}=3.50\text{\AA}$	C(16f)...C(18f)–C(23f)

Таблица 6. Геометрические параметры конформаций ароматических систем в индивидуальных молекулах а–е полиморфных форм I–IV (d , \AA) и валентные (межплоскостные) углы (ω , град)

Параметры	IVe	Id	II			III f
			a	b	c	
C(10)–C(11)–C(12), град	106.9	113.7	108.4	107.7	112.0	107.7
C(10)–C(11)–C(18), град	111.8	111.3	111.4	112.0	108.0	111.5
C(12)–C(11)–C(18), град	116.0	112.9	116.3	116.6	116.5	115.9
Угол 1–2*	103.5	86.0	104.0	74.8	74.6	103.9
Угол 1–3	75.3	65.5	74.6	103.8	103.8	75.4
Угол 2–3	115.3	87.2	114.6	114.7	114.5	115.2
Отклонение от плоскости 1 (\AA)	0.027	0.059	0.030	0.030	0.030	0.029

* Плоскость 1: C(1)...C(11), O(1), O(2), O(3). Плоскость 2: C(11), C(18)...C(23). Плоскость 3: C(11), C(12)...C(17).

зафиксировать образование димеров «голова к голове». В то же время для одной из выделенных полиморфных форм данного производного наблюдается образование более «рыхлой» ленточной структуры за счет реализации стэкинг-взаимодействия С–Н... л T-типа для индандионатных остовов и дополнительного связывания димеров между собой

Известно, что при наличии в плоской циклической структуре (или в сопряженном с такой структурой фрагменте) гетероатома (N, S) возможно осуществление переноса заряда между молекулами, входящими в псевдодимер. При этом молекулы могут располагаться индандионатными фрагментами как по типу «голова к голове» друг над другом [16, 21], так и по типу «хвост к голове» [22–29]. Расстояния между соседними молекулами в псевдодимерах в этих примерах меняются от 3.33 до 4.00 \AA .

Несмотря на то что ДФ ранее был исследован различными физико-химическими методами, его кристаллическая структура до настоящего времени детально не изучена. Авторы работы [5] определили только точечную группу симметрии и параметры ячейки для кристаллов ДФ с температурой плавления 146–147 °С (моноклинная сингония, пр. гр. $P 2_1/c$, $a = 10.35$, $b = 12.36$, $c = 13.24 \text{\AA}$; $\beta = 95.13^\circ$, $Z = 4$). Представленные нами в работе [6] параметры для ДФ близки к данным, полученным для модификации IV [5].

Рассматривая строение молекулы ДФ, ее можно представить состоящей из трех плоских фрагментов. Фрагмент 1 – это индандион-1,3; фрагменты 2, 3 – фенильные кольца. На рис. 1 приведена нумерация атомов, использованная для всех выделенных модификаций ДФ. В полиморфе II молекулы пронумерованы как N, N_A,

N_V (три независимые молекулы, N – номера соответствующих атомов для всех полиморфов).

Опираясь на рис. 1, видим, что в плоскости индандиона (плоскость 1) могут находиться атом кислорода O3, атомы углерода C10, C11 и атомы водорода при атомах C11 (H11) и O3 (H32). Такая конфигурация атомов стала возможной из-за наличия внутримолекулярных водородных связей O3–H32...O2 и более слабой C11–H11...O1.

Указанные водородные связи в совокупности с π -системой двойной связи C2–C10 препятствуют конфигурационным изменениям вокруг связи C10–C11.

Суммируя вышесказанное, можно отметить, что описанные взаимодействия способствуют закреплению энергетически выгодной конфигурации молекулы. Рассмотрим, насколько данное предположение верно в свете экспериментальных данных, полученных для ДФ. Для четырех молекул (полиморф III и три независимые молекулы полиморфа II) значение торсионного угла O3–C10–C11–H11 находится в пределах $180 \pm 5^\circ$, что, учитывая свободное уточнение позиционных параметров атома водорода H11, хорошо согласуется с указанными выше предположениями, основанными на внутримолекулярных взаимодействиях. Но значение угла O3–C10–C11–H11, равное 155° , в молекуле полиморфной формы I существенно отличается от 180° . В дополнение: атом углерода C11 молекулы этого полиморфа выходит из плоскости, проведенной через атомы индандиона, торсионный угол C1–C2–C10–C11 – около 4° . Атомы C10 и C11 выходят за пределы среднеквадратичной плоскости индандионатного фрагмента (среднеквадратичная плоскость проведена через атомы C1, ..., C9) на 0.140(5), 0.361(5) Å соответственно. Есть и другие различия в строении молекулы в кристалле полиморфной формы I.

Рассмотрим химические связи C11–C12 и C11–C18, вокруг которых, так же как и вокруг C10–C11 (sp^2-sp^3), возможна конформационная изомерия молекулы.

Как было отмечено ранее, на конформационную подвижность индандионового бицикла вокруг связи C10–C11 влияют внутримолекулярные водородные связи. Можно предположить, что взаимное расположение фенильных колец (плоскости 2 и 3) прежде всего реализуется за

счет стремления атома водорода H11 к максимальному взаимодействию с π -системой фенильного кольца, а также из-за стремления минимизировать взаимное отталкивание фенильных колец. Для выполнения первого условия атом водорода H11 должен располагаться ортогонально плоскости фенильного кольца, при этом вероятность того, что другое фенильное кольцо будет располагаться ортогонально водороду H11, мала, поскольку это приводит к большим стерическим затруднениям между фенильными кольцами. Статистический анализ большого количества литературных данных для молекул, содержащих при атоме углерода (C11) два фенильных кольца, атом водорода и атом углерода, показал, что плоскость симметрии, проходящая через атомы C1, ... C10, C11, маловероятна. Эта вероятность стремиться к нулю, если атом C10 (как и в нашем случае) находится в sp^3 -гибридном состоянии. Фенильные кольца в подобных молекулах не связаны плоскостью симметрии. Таким образом, получается, что атом C11 является хиральным и молекула может проявлять оптическую активность. Из вышесказанного следует, что в кристаллах всех полиморфных модификаций мы наблюдаем стереоизомеры в равных количествах, т.е. рацемат (пространственные группы всех полиморфов содержат плоскости).

Хорошей моделью для иллюстрации данного вывода и демонстрации стереоизомеров на основе исследованной молекулы является полиморф II. В ячейке модификации II содержатся три независимые молекулы (N, N_A, N_V). Молекулы N и N_A пространственно полностью совпадают (рис. 2а), в то время как их стереоизомер (N_V) при наложении показывает различие в расположении фенильных колец (рис. 2б, в). Фрагменты молекул N_A и N_V (соответственно N и N_V) при наложении (с минимизацией среднеквадратичных отклонений соответствующих атомов) не совпадают.

Для четырех молекул (II и III) угол между плоскостями фенильных колец равен значению около $66 \pm 1^\circ$, но для полиморфной формы I значение соответствующего угла составляет почти 90° ($87.4(1)^\circ$), что, несомненно, является следствием особенностей кристаллической упаковки данного полиморфа. В чем эти особенности и какие межмолекулярные силы их определяют?

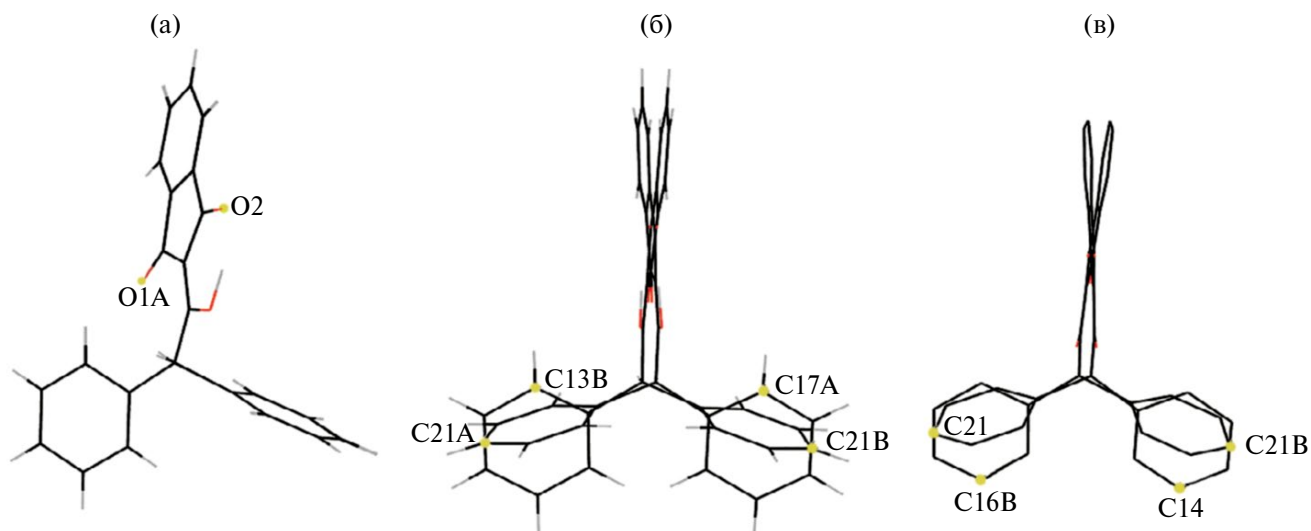


Рис. 2. Результат наложения молекул в II N и N_V (а–в).

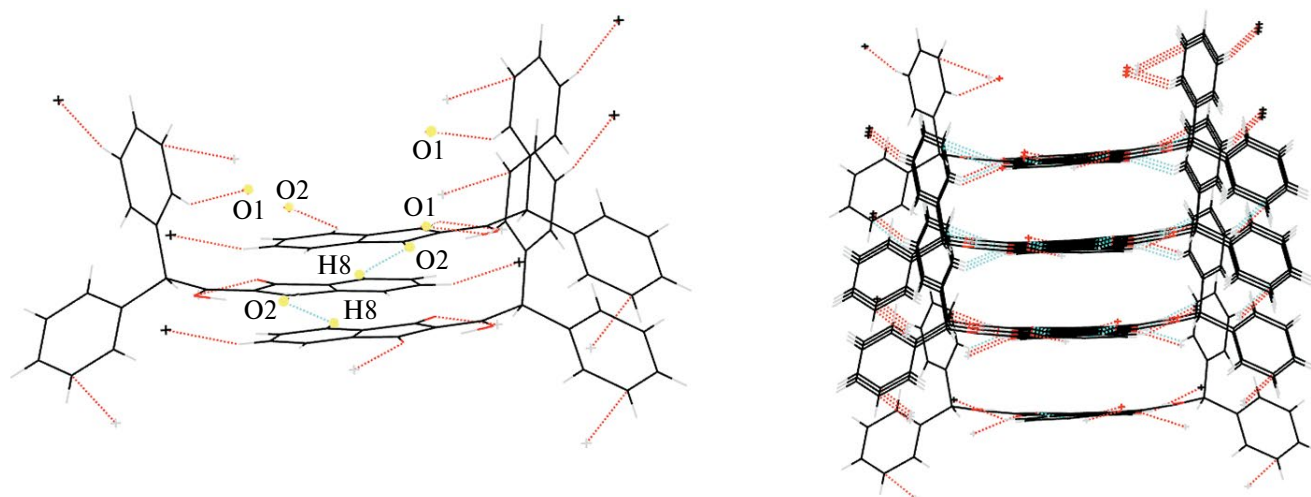


Рис. 3. Упаковка молекул в I. Образование цепочечных структур и выстраивание их в супрамолекулярные образования.

В кристаллической структуре I, по-видимому, индандионатный фрагмент оказывает доминирующее влияние на упаковку. Водородные связи O2...H8* по принципу «голова–хвост» способствуют образованию плоских лент (рис. 3), а ленты, в свою очередь, подчиняясь плотнейшей упаковке плоских систем, π - π - и диполь-дипольному взаимодействиям, образуют стенки из индандионатных фрагментов молекулы (рис. 3).

Подобная стенка является супрамолекулярным образованием, и при образовании кристаллической структуры I реализуется в первую очередь ее выстраивание. В таких жестких условиях дифенильные фрагменты молекул «вынуждены подстраиваться», вызывая более напряженное расположение фенильных групп, выход атомов C10, C11 из плоскости и т.д.

В других двух полиморфных формах нет четко выраженного расположения частей молекул, реализованных в форме I. По данным структурного анализа, в модификациях (II и III) многочисленные дисперсионные и H... π -взаимодействия более изотропны в пространстве элементарной ячейки, геометрия молекулы менее напряжена и более соответствует геометрии молекул в свободном состоянии. Для проверки этих представлений можно провести соответствующие расчеты, что будет являться следующим шагом наших исследований.

Анализ структурных данных показал, что различие между ранее описанной нами [6] полиморфной формой IV и 2-ацетил-, 2-триметилацетил-производными индандиона-1,3, по данным PCA [13, 14], заключается в большем

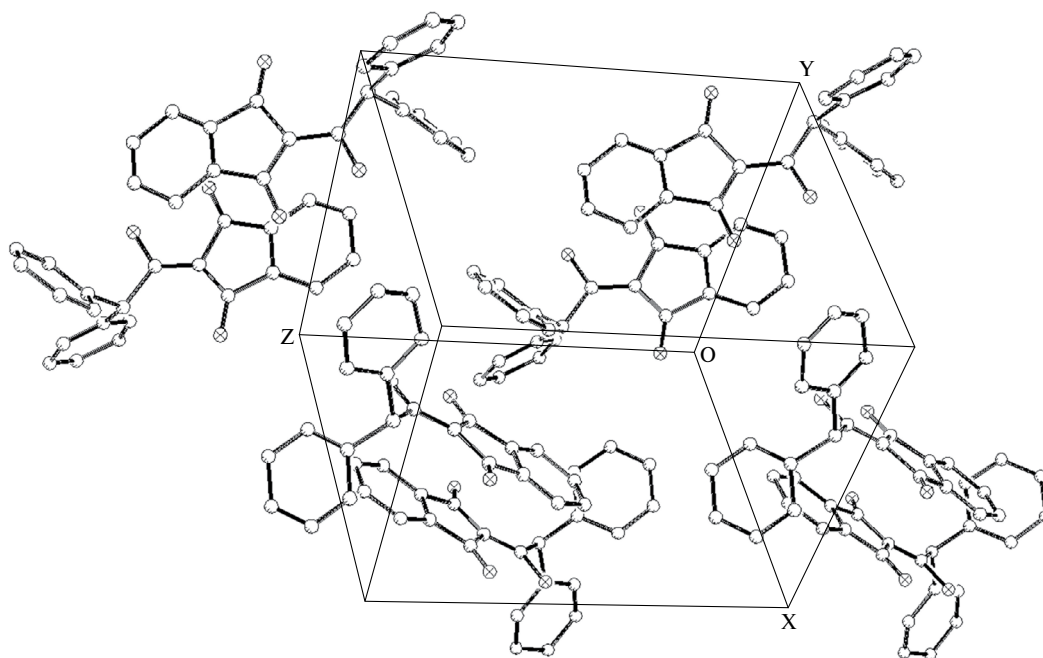


Рис. 4. Упаковка молекул в IV (атомы водорода не показаны).

смещении плоскостей псевдоциклической индандионатной системы почти до стопочной формы в димерном фрагменте для ДФ (рис. 4). Подобное расположение молекул ДФ в димере можно объяснить более выгодной упаковкой, обеспечивающей, по-видимому, наименьшее разупорядочивание объемного дифенилацетильного заместителя (расстояние между молекулами в димере составляет 3.64 Å). Проведенные нами ранее квантовохимические вычисления для псевдодимеров, где в качестве стартовой выступала *Z*-матрица, полученная из рентгеновского эксперимента полиморфной формы IV, подтвердили отсутствие переноса заряда между молекулами в димере.

Отдельно стоит остановиться на возможности реализации той или иной формы («кето» или «енольной») при образовании ВМВС для полиморфов ДФ. Приведенные в табл. 2 длины связей и углы во всех полиморфных формах указывают исключительно на реализацию «енольной» формы, что подтверждается большинством литературных сведений [8], за исключением работы [30], описывающей именно «кето»-форму, и работы [29], где в кристаллической ячейке присутствуют сразу две таутомерные единицы. Ранее мы провели самостоятельные исследования и пришли к выводу, что интерпретация «кето»-формы для 2-ацилпроизводного-1,3,

рассматриваемого в [29], является ошибочной [8]. Изучение III (минимальные отличия от формы IV) при -150°C , в условиях, когда прототропия между «кето» и «енольной» формами максимально подавлена, наблюдается даже чуть большая делокализация протона между двумя кето-группами, чем для IV при комнатной температуре. Длина связи $\text{O}(3)\text{—H}(\text{O}3)$ составляет 1.071 Å (табл. 2), что не только достаточно близко для IV (1.046 Å), но и вписывается в диапазон значений для II (0.847–1.148 Å). Другие параметры ВМВС (табл. 3) для всех шести индивидуальных молекул в полиморфах (обозначенных нами как **IIa**, **IIb**, **IIc**, **Id**, **IVe** и **IIIf**) оставались в пределах, установленных при изучении прототропии для гомолога [31] и других производных [32, 33].

Оптимально было бы попытаться «решить» разом задачу образования полиморфов исключительно за счет реализации «кето» или «енольной» форм, хотя именно реализация ВМВС с образованием одного из таутомеров будет самым выигрышным (энергетический фактор) [33]. Сложно представить реализацию межмолекулярных водородных связей (ММВС) для стерически затрудненных молекул, к которым следует отнести ДФ. Другими претендентами на стабилизацию конформации в полиморфе могут служить кооперативные эффекты за счет

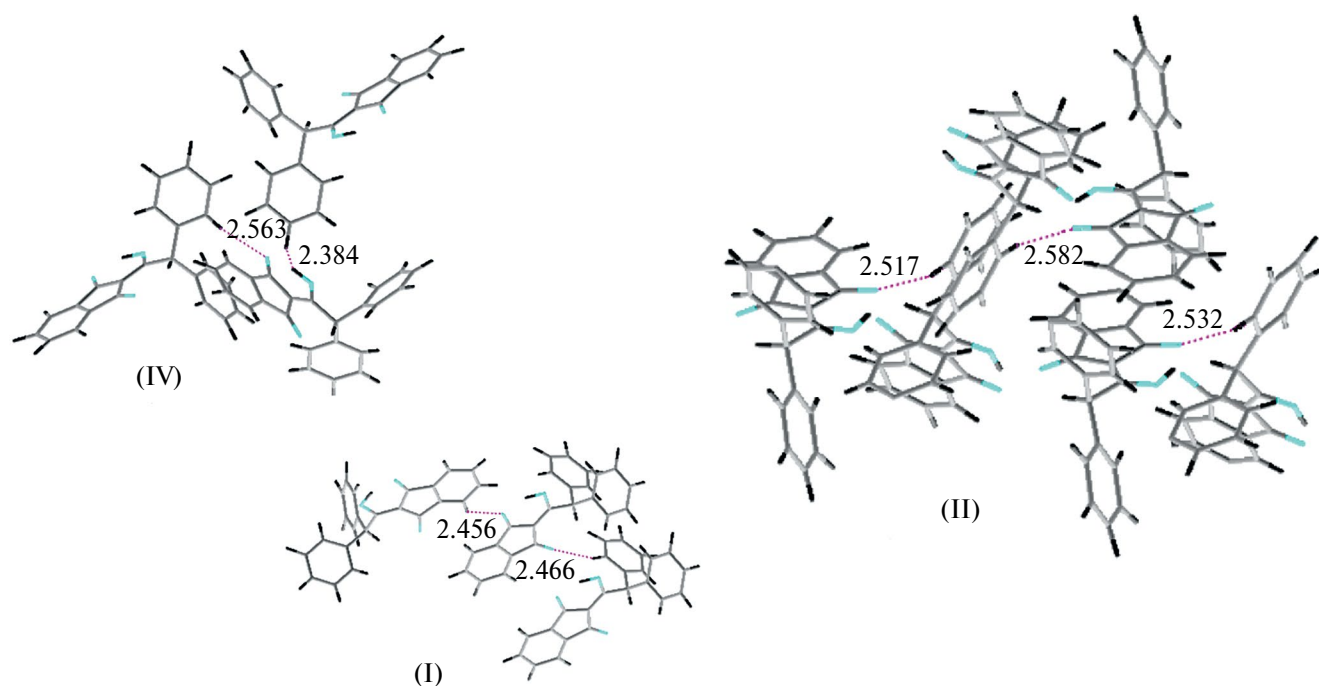


Рис. 5. Реализация межмолекулярных взаимодействий D–H...A-контактов для атомов кислорода в молекулах а–е полиморфных форм I, II, IV.

реализации по отдельности или в различных комбинациях, стэкинг C–H...π-взаимодействий всех типов [34] и коротких C–H...O-контактов [33]. Поскольку подтвержденное экспериментально для ДФ отсутствие разнообразия во ВМВС и ММВС накладывается на отсутствие переноса заряда за счет образования комплекса, то, скорее всего, именно комбинация слабых ненаправленных взаимодействий D–H...A в конечном итоге привела к реализации различных упаковочных мотивов в изученных полиморфных формах.

Действительно, для всех трех полиморфных форм помимо C–H...π PD-стэкинга наблюдаются разные наборы контактов C–H...O и C–H...π T-типа (рис. 5, табл. 4, 5). Реализуется следующее число наборов: (2+1) для IV (III), (3+2) для I и (6+4) для IIa–c соответственно для C–H...O и C–H...π T-типа. Стоит отметить, что наличие сразу трех независимых молекул IIa–c в кристаллической ячейке не приводит к другому набору контактов по сравнению с формой IV, однако данная модификация не является наименее плотной (табл. 1), поскольку дополнительно реализуется C–H...π PD-тип стэкинг-взаимодействия (рис. 6) между плоской индандионатной системой и одним из бензольных колец 2-дифенилацильного заместителя (табл. 5). Ожидается самая

«напичканная» контактами форма I оказывается самой «плотной» (1.551 г/см³), скорее всего, за счет «стягивания» контактирующих соседних димеров, однако нельзя не заметить, что межплоскостное расстояние в псевдодимере I является лишь срединным (3.60 Å) из интервала значений 3.50–3.65 Å для оставшихся полиморфов. Наименее «плотной» (1.325 г/см³) оказалась форма IV, для которой межплоскостное расстояние в псевдодимере – одно из самых низких при комнатной температуре 3.54 Å, тогда как для III при –150 °C упаковка ожидаемо плотнее (1.350 г/см³) при сокращении межплоскостного расстояния до 3.50 Å.

Поскольку молекулы в полиморфах IV и III демонстрируют одинаковый набор контактов, можно предположить, что за различия в объеме/плотности упаковки может отвечать чуть более компактная конформация объемных ароматических групп в 2-дифенилацильном фрагменте. Однако сравнение конформаций для плоских фенильных групп ацильного заместителя относительно плоскости индандионатного фрагмента (табл. 6) не выявляет значительных отличий как между IV и III, так и для оставшихся I и II.

Ответ на вопрос, за счет чего реализуется богатство форм, близких к IV, выявляемое для образцов в процессе получения из различных сольвосистем, вероятно, связан со скоростью

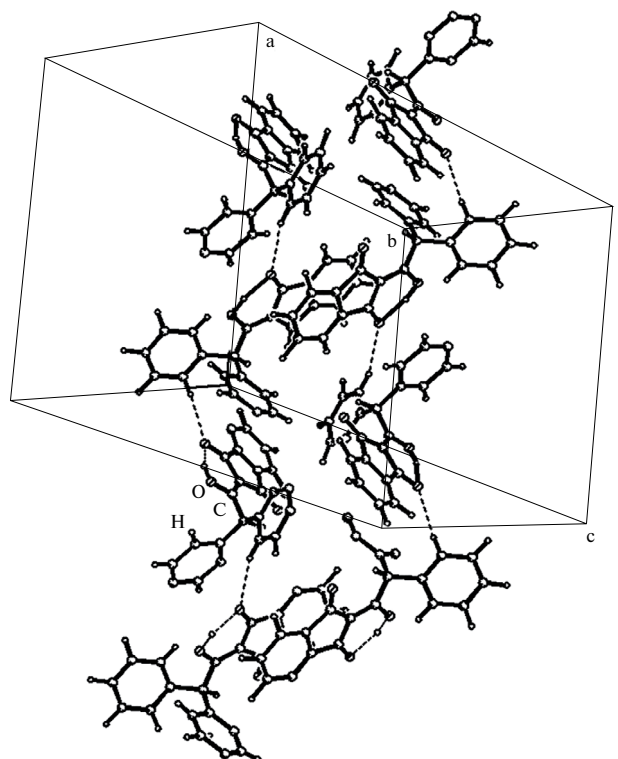


Рис. 6. Упаковка молекул в II (реализация набора ВМВС, π–π-стекинг-взаимодействий и С–Н...О-контактов).

зародышеобразования (кинетический фактор). Что касается реализации наиболее «плотной» формы I, то тут, скорее всего, играет роль термодинамический фактор. По-видимому, именно в случае формы II, когда достигается некий баланс между факторами, удается одновременно реализовать сразу три независимых молекулярных состояния (IIa, IIb, и IIc), максимально различающихся между всеми изученными формами.

Для всех рассмотренных полиморфов реализуются псевдодимеры, образованные по типу «голова к хвосту». Это относится и к наиболее «плотной» форме I, однако проекция вдоль оси *c* (рис. 7) демонстрирует образование стопочной структуры из постоянно чередующихся фрагментов по типу «голова к хвосту», а не отдельных димеров, связанных друг с другом.

Исследование температур плавления для I, II и IV неизменно фиксирует максимальную устойчивость более «рыхлой» структуры IV. Этот факт можно списать как на технику проведения эксперимента, так и на обстоятельства, связанные с микропримесями в исследуемых образцах и перекрыванием диапазонов плавления форм. Для ближайшего гомолога различие в $T_{пл}$ между полиморфными формами,

измеренное прецизионно, составило всего 0.5 °C [30]. И поэтому экспериментальное подтверждение термодинамических параметров полиморфов весьма неоднозначно.

При проведении сравнительного эксперимента на токсичность форм I, II и IV использовали образцы, фазовый состав которых подтверждался рентгеновскими методами анализа. Скрининг на одной концентрации (параллельный эксперимент на достаточно ограниченной группе животных) при однократном внутривентрикулярном введении в более низкой, чем DL_{50} , дозировке 2.28 мг/кг для ДФ (диапазон значений – 2.7–5.0 мг/кг [3]) не привел к значительным отличиям между формами. Все они продемонстрировали одинаковую эффективность, не превышающую 40% к 6 суткам эксперимента, что позволяет говорить о близости параметров острой токсичности. Этот результат был несколько неожиданным, поскольку ранее для гомолога [8] разница между двумя полиморфами составила более чем 5 раз в условиях проведения прецизионного эксперимента. Формы I, II и IV все же несколько отличаются друг относительно друга по скорости наступления гибели, однако эти отличия, по-видимому, не столь значительно (DL_{50} между

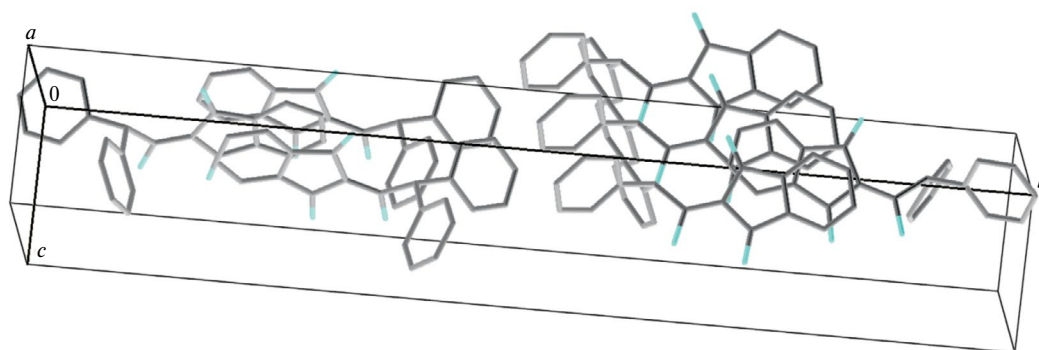


Рис. 7. Вид фрагмента упаковки молекул в I вдоль оси *c* (атомы водорода не показаны).

полиморфами будет отличаться минимально) сказываются на величине параметра токсичности.

Рентгеноструктурные исследования проведены с использованием оборудования, приобретенного за счет средств Программы развития Московского государственного университета.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Витол В.Н., Ванаг Г.Я. // Изв. АН Латв. ССР. 1955. № 9. С. 111.
2. Заева Г.Н., Мальцева М.М., Березовский О.И. и др. // Дезинфекционное дело. 2004. № 3. С. 58.
3. Кочетов А.Н., Кузьмина Л.Г., Шестаков К.А. // Там же. 2009. № 2. С. 68.
4. Kuhnert-Brandstaetter M., Wurian I., Geiler M. // Sci. Pharm. 1982. V. 50. № 3. P. 208.
5. Озол Я.К., Зелмен В.Н., Ванаг Г.Я. // Журн. общ. химии. 1958. Т. 28. № 11. С. 3083.
6. Палкина К.К., Кочетов А.Н., Савинкина Е.В., Аликберова Л.Ю. // Журн. неорганической химии. 2006. Т. 51. № 11. С. 1852.
7. Кочетов А.Н., Расницын С.П., Горбунова Ю.Г. и др. // Дезинфекционное дело. 2006. № 3. С. 63.
8. Кочетов А.Н., Носикова Л.А., Кудряшова З.А. и др. // Журн. физ. химии. 2023. Т. 97. № 6. С. 904.
9. Заявка на изобретение РФ № 2022118523 от 07.07.2022.
10. Заявка на изобретение РФ № 2023105751 от 13.03.2023.
11. Sheldrick G.M. Acta Crystallogr. 2008. A. 64. 112.
12. Brandenburg K. DIAMOND, Release 2.1d; Crystal Impact GbR: Bonn, Germany. 2000.
13. Антупин М.Ю., Петрова М.В., Паулиньш Я.Я. и др. // Изв. АН Латв. ССР. Сер. хим. 1989. № 1. С. 102.
14. Korp J.D., Bernal I., Lemke T.L. // Acta Cryst. B. 1980. V. 36. P. 428.
15. Csoregh I., Norrestamorp R. // Acta Cryst. B. 1976. V. 32. P. 2450.
16. Магомедова Н.С., Звонкова З.В., Гейта Л.С. и др. // Журн. структурн. химии. 1980. Т. 21. № 2. С. 131.
17. Ahmedova A., Cador O., Sorace L. et al. // J. Coord. Chem. 2008. V. 61. P. 3879.
18. Кочетов А.Н., Кузьмина Л.Г. // Журн. неорганической химии. 2009. Т. 54. № 2. С. 283.
19. Палкина К.К., Кочетов А.Н. // Там же. 2010. Т. 55. № 6. С. 953.
20. Палкина К.К., Кочетов А.Н. // Там же. 2011. Т. 56. № 6. С. 931.
21. Varghese B., Srinivasan S., Ramadas S.R., Padmanabhan P.V. // Acta Cryst. C. 1986. V. 42. P. 1542.
22. Магомедова Н.С., Звонкова З.В. // Кристаллография. 1978. Т. 23. С. 281.
23. Precigoux G., Cotrait M., Le Baut G., Leblois D., Courant J. // Acta Cryst. C. 1987. V. 43. 1391.
24. Enchev V., Abrahams I., Angelova S., Ivanova G. // J. Mol. Struct.: Theochem. 2005. V. 719. P. 169.
25. Yamamoto Y., Takagishi H., Itoh K. // J. Am. Chem. Soc. 2002. V. 124. P. 6844.
26. Ide S., Kendi E., Ozbey S., Ertan N. // Acta Cryst. C. 1994. V. 50. P. 1505.
27. Ide S., Kendi E., Ertan N. // J. Chem. Cryst. 1994. V. 24. P. 743.
28. Kendi E., Ozbey S., Ide S., Fun H.-K., Yip B.-C. // Acta Cryst. C. 1995. V. 51. P. 1144.
29. Song J., Mishima M., Rappoport Z. // Organic Lett. 2007. V. 9. P. 4307.
30. Dolmella A., Gatto S., Girardi E., Bandoli G. // J. of Molecular Structure. 1999. V. 513. P. 177.
31. Enchev V., Bakalova S., Ivanova G., Stoyanov N. // Chem. Phys. Lett. 1999. V. 314. P. 234.
32. Bertolasi V., Gilli P., Ferretti V., Gilli G. // Chem. Eur. J. 1996. V. 2. № 8. P. 925.
33. Лысенко К.А., Антупин М.Ю. // Изв. АН. Сер. хим. 2001. Т. 50. № 3. С. 400.
34. Müller-Dethlefs K., Hobza P. // Chem. Rev. V. 100. P. 143.