

На правах рукописи

КОЧЕТОВ Александр Николаевич

**КОМПЛЕКСНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ 2-АЦИЛПРОИЗВОДНЫХ
ИНДАНДИОНА-1,3 И ЗАМЕЩЕННЫХ В ТРЕТЬЕМ
ПОЛОЖЕНИИ 4-ГИДРОКСИКУМАРИНОВ**

02.00.01. – неорганическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва – 2006

Работа выполнена в Московской Государственной Академии тонкой химической технологии им. М.В. Ломоносова (МИТХТ)

Научный руководитель: кандидат химических наук, профессор
Аликберова Людмила Юрьевна

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Буслаева Татьяна Максимовна
доктор химических наук, профессор
Кузьмина Наталия Петровна

Ведущая организация: Российский Университет дружбы народов
(РУДН), факультет физико-математических
и естественных наук

Защита состоится «20» декабря 2006 г. в 12⁰⁰ на заседании диссертационного совета Д 212.120.05 при Московской Государственной Академии тонкой химической технологии им. М.В. Ломоносова (МИТХТ) по адресу: 117571, Москва. пр-т. Вернадского, д. 86.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Московской Государственной Академии тонкой химической технологии им. М.В. Ломоносова (МИТХТ). С авторефератом можно ознакомиться на сайте www.mitht.ru.

Автореферат разослан « 17 » ноября 2006 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат химических наук



Ю.А.Ефимова

Общая характеристика работы

Актуальность проблемы 2-Ацилпроизводные индандиона-1,3 и замещенные в третьем положении 4-гидроксикумарины нашли применение в терапевтической практике при лечении и профилактике заболеваний связанных с нарушением системы свертываемости крови (тромбозов, эмболий и др.), а также в практике медицинской дезинфекции в качестве родентицидных средств (для истребления грызунов). Несмотря на различие в составе и строении молекул этих производных, фармацевтические свойства их сходны. Существующие в настоящее время родентицидные препараты практически достигли максимальной токсичности; в то же время природные популяции грызунов, опасные в эпидемическом отношении, оказываются все более устойчивыми к используемым в отношении них химическим средствам борьбы. Поэтому проблема увеличения эффективности и расширения ассортимента родентицидных средств имеет большое значение. Представляется актуальным в рамках данной работы рассмотреть некоторые комплексные соединения 2-ацилпроизводных индандиона-1,3 и замещенных в третьем положении 4-гидроксикумаринов с целью изучения возможности использования их как для очистки существующих субстанций, так и в качестве новых родентицидов. Кроме того, в общетеоретическом плане, полезно рассмотреть координационные возможности модельных циклических β -трикарбонильных соединений на примере некоторых 2-ацилпроизводных индандиона-1,3, а также установить влияние степени заселения электронных оболочек центрального атома и изменение ионного радиуса на состав и строение внутренней координационной сферы. Это позволит в дальнейшем выработать рекомендации по целенаправленному синтезу соединений данного класса.

Цель работы – синтез и характеристика комплексных соединений антикоагулянтов крови непрямого действия – 2-ацилпроизводных индандиона-1,3 и 3-замещенных 4-гидроксикумаринов, изучение влияния природы комплексообразователя и условий синтеза на состав и строение обра-

зующихся комплексов и их биофармацевтические характеристики.

Научная новизна.

- Синтезированы и охарактеризованы методами ИК-спектроскопии и элементного анализа 20 (из них 15 впервые) комплексных соединений 2-(дифенилацетил)индандиона-1,3 и его производных с металлами в степени окисления +I, +II и +III.
- Впервые получены данные о структуре соединений этого ряда, содержащих Li(I), Rb(I), Cs(I), Ag(I), Cu(II), Fe(III), Al(III). Обнаружены особенности строения комплекса Ag(I) с 2-(дифенилацетил)индандионом-1,3 состоящие в образовании связей металл-углерод.
- Впервые обнаружены и охарактеризованы методами ИК-спектроскопии и рентгеноструктурного анализа полиморфные модификации 2-(дифенилацетил)индандиона-1,3; получена их токсикологическая характеристика.
- Впервые синтезировано комплексное соединение этанола с 3-[1-(4-нитро-фенил)-3-оксо-бутил]-4-гидрокси-хромен-2-оном, являющимся действующим веществом фармакопейного препарата «Синкумар». Установлено его строение и кристаллическая упаковка.

Практическое значение работы. Выработаны рекомендации по применению родентицидных композиций, включающих 2-(дифенилацетил)индандион-1,3 («Дифенацин») в новой β -полиморфной модификации с повышенными показателями токсичности и его водорастворимые производные. Разработан (на уровне изобретения) способ очистки 2-ацилпроизводных индандиона-1,3, включающий осаждение комплексных соединений.

На защиту выносятся следующие положения:

1. Синтез и исследование строения комплексных соединений 2-ацилпроизводных индандиона-1,3 и замещенных в третьем положении 4-гидроксикумаринов.

2. Зависимость характера координации 2-(дифенилацетил)индандиона-1,3 и родственных соединений от природы центрального атома.
3. Очистка существующих препаративных форм 2-ацилпроизводных индандиона-1,3 через выделение медьсодержащих комплексов с их последующим разложением.
4. Получение полиморфной модификаций 2-(дифенилацетил)индандиона-1,3 с улучшенными токсикологическими характеристиками.
5. Испытание токсикологической эффективности водорастворимых соединений 2-(дифенилацетил)индандиона-1,3.

Апробация работы. Материалы исследований докладывались на XXII Международной Чугаевской конференции по координационной химии (г. Кишинев, 2005), на IV Международной научной конференции «Кинетика и механизм кристаллизации. Нанокристаллизация. Биокристаллизация» (г. Иваново, 2006), на региональной конференции по научному программному обеспечению (г. Санкт-Петербург, 2006), на первой научно-технической конференции молодых ученых «Наукоемкие химические технологии» (г. Москва, 2005).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 2 статьи в реферируемых научных журналах, 3 статьи в сборниках трудов института (МИТХТ) и 3 тезисов доклада на международных и региональных научных конференциях. Поданы две заявки на изобретения.

Объем и структура работы. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части, обсуждения результатов, выводов, списка цитируемой литературы и приложений. Работа изложена на 115 страницах печатного текста и содержит 20 таблиц и 29 рисунков. Список цитируемой литературы включает 220 наименований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении дана общая характеристика работы, показана актуальность исследования и сформулированы цель и задачи работы.

I. Обзор литературы Литературный обзор состоит из трех глав, в которых приводится обзор имеющихся в литературе сведений о строении и таутомерных превращениях 2-ацилпроизводных индандиона-1,3 и замещенных в третьем положении 4-гидроксикумаринов, обсуждается их комплексообразование, а также области применения данных соединений.

II. Экспериментальная часть Разработаны методики синтеза комплексных соединений 2-(дифенилацетил)индандиона-1,3 и родственных соединений. Полученные соединения были охарактеризованы данными элементного анализа, ИК-спектроскопически и методом рентгеноструктурного анализа. Химический элементный анализ на содержание С и Н проводили на CHNS-микроанализаторе «Carlo Erba» EA 1108¹. Определение содержания металла проводилось на атомно-эмиссионном спектрометре с индуктивно-связанной плазмой марки «IRIS Advantage» фирмы Thermo Jarrell Ash¹. ИК-спектры записаны с помощью ИК-спектрометров Bruker «EQUINOX 55»² в диапазоне 4000–400 см⁻¹ и «Nexus»² фирмы Nicolet в диапазоне 4000–400 см⁻¹). Рентгеноструктурный анализ выполняли на автоматических дифрактометрах Enraf-Nonius CAD-4 и Bruker AXS SMART 1000 (CCD-детектор)³. Моделирование геометрических параметров для 2-(дифенилацетил)индандиона-1,3 осуществлялось при помощи входящих в программный продукт HyperChem 6.03 полуэмпирических квантовохимических методов расчета параметров молекул PM3 и AM1.

Исследование токсикологической эффективности полиморфных форм 2-(дифенилацетил)индандиона-1,3 и его соединений проводилось на самках белых беспородных крыс и на серых крысах дикой популяции, содержащихся в виварии (*Rattus norvegicus* Berk.) по стандартным методам, адаптированным к конкретным условиям содержания зверьков.⁴

¹ Химический анализ выполнен в лаборатории химического анализа ИОНХ РАН.

² ИК-спектры записаны в ЦКП МИТХТ, ЦКП ИОНХ РАН

³ рентгеноструктурный анализ выполнен Палкиной К.К. (ИОНХ РАН), Лысенко К.А. (ИНЭОС РАН), Кузьминой Л.Г. (Даремский университет, Великобритания).

⁴ Исследования биологической активности проводилось совместно с Расницыным С.П., Шестаковым К.А. и Куликовой Л.М. в лаборатории биоконтроля ИЛЦ МГЦД.

III. Результаты и их обсуждение

Получение и свойства β -модификации 2-(дифенилацетил)-индандиона-1,3. Установлено, что при перекристаллизации из этанола, хлороформа или смесей этанола и хлороформа α -модификации 2-(дифенилацетил)индандиона-1,3 может быть получена новая β -форма с т. плавления 142.7-144.5 °С (для α -модификации т. пл. 146.1-147.1 °С).

Различия в ИК-спектрах α - и β -модификаций проявляются в небольшом смещении характеристических полос поглощения валентных колебаний $\nu(\text{C-O})_{\text{свободн}}$ и $\nu(\text{C}=\text{C}+\text{инд})$ в низкочастотную область, и в расщеплении полосы поглощения $\nu(\text{C-O})_{\text{хелатн}}$ на две составляющие с частотами колебания 1664 и 1648 см^{-1} для β -модификации.

Сравнение кристаллографических параметров элементарной ячейки монокристаллов 2-(дифенилацетил)индандиона-1,3, выделенных ранее из ацетона (α -модификация), с полученной нами из этилового спирта β -модификацией обнаруживает

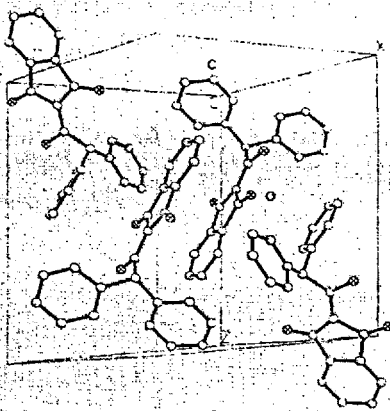


Рис.1

сходные виды пространственных групп ($P2_1$) с достаточно близкими параметрами. Разность в значениях параметров составляет около 0.1 Å и 1.5°.

Структурными единицами для β -формы являются нейтральные молекулы $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{O}_3$.

Конфигурация молекул стабилизирована внутримолекуляр-

ной водородной связью. Енольный протон локализуется у атома кислорода кето-группы ацильного фрагмента.

В пространстве молекулы данного соединения располагаются парами по типу «хвост-голова» (рис. 1). Расстояние между молекулами в паре составляет 3.64 Å. Подобное расположение было зафиксировано для

2-(ацетил)- и 2-(триметилацетил)индандионов-1,3 (литературные данные). Вероятно, димерные фрагменты в случае α -модификации сгруппированы между собой более компактно, чем в случае β -модификации, в связи с чем для α -модификации наблюдается более высокая температура плавления, в ИК-спектре присутствует меньшее число полос поглощения, а параметры и угол элементарной ячейки имеют более низкое значение.

Моделирование геометрических параметров (длин связей и валентных углов) в псевдо-циклической шестичленной системе, образующейся за счет внутримолекулярной водородной связи для 2-(дифенилацетил)-индандиона-1,3 и родственных соединений, при помощи полуэмпирических квантовохимических методов расчета параметров молекул с достаточной степенью корректности показало локализацию енольного протона, участвующего в образовании внутримолекулярной водородной связи, возле атома кислорода ацильного фрагмента. Точность вычисленных по методу РМ3 параметров превышает точность расчетных характеристик, полученных методом АМ1, в 1,5-2 раза и вполне сопоставима с точностью структурных данных. Погрешности не превышают уровня значений 2,5-3% и менее 1,5% для длин связей и валентных углов соответственно (для неводородных атомов). Хотя оба метода искажают геометрические параметры псевдо-циклической системы, образующейся за счет внутримолекулярной водородной связи, применимость квантовохимических расчетов для соединений этого типа очевидна.

Различия в токсикологических характеристиках между α - и β -модификациями 2-(дифенилацетил)индандиона-1,3 исследовались в опытах на самках белых крыс и проявились в родентицидной эффективности (числе особей, погибших за время опыта). Установлено, что β -модификация более токсична при более высоких дозах (4,3 и 10,1 мг/кг). Поэтому можно рекомендовать ее к использованию в практике медицинской дератизации.

Координационные возможности циклических β -трикарбонильных соединений на примере 2-(дифенилацетил)индандиона-1,3 и родственных соединений. Наличие трех кето-групп в структуре циклических β -трикарбонильных соединений, например депротонированного 2-(дифенилацетил)индандиона-1,3 и его производных, приводит к образованию, наряду с классическим для β -дикарбонильных соединений типом координации $\eta^2(O,O)$, различных типов мостиковых структур (см табл. 1).

Таблица 1. Типы координации 2-(дифенилацетил)индандиона-1,3 и родственных соединений

Тип I	Тип II	Тип III	Тип IV a,b	Тип V	Тип VI*
R = -H, -Cl, -C ₂ H ₅	S=C ₂ H ₄ OH				
M = Fe(III), Al(III), Cu(II)	M = Cu(II)	M = Li(I)	M = Li(I), IVa Rb(I), IVb	M = Ag(I)	

– по данным РСА и ИКС – по данным ИКС (ЯМР для Типа VI)

* – по литературным данным (наст. исслед. не подтверждается)

присутствие в ацильном фрагменте заместителя, содержащего циклические ароматические системы, и/или координационного центра, проявляющего карбофильную природу, выявляет дополнительных донорные возможности лигандов данной серии.

Координация 2-(дифенилацетил)индандиона-1,3 и родственных соединений по $\eta^2(\text{O},\text{O})$ типу (I и II). Координация по $\eta^2(\text{O},\text{O})$ типу является распространенным и хорошо изученным видом координации для β -дикарбонильных соединений. Этот тип координации наблюдается в случае циклических β -трикарбонильных соединений.

Таблица 2. Данные ИК-спектроскопии (KBr) комплексных соединений 2-(дифенилацетил)индандиона-1,3 ($\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{O}_3$) и его производных отнесенных к типу I и II (см^{-1})

Состав	$\nu(\text{C}-\text{O})_{\text{своб}}$	$\nu(\text{C}-\text{O})_{\text{хелат}}$	$\nu(\text{C}=\text{C}+\text{инд})$	$\nu(\text{M}-\text{O})$
$\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{O}_3$	1710	1648	1626, 1590	—
$\text{Be}(\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{O}_3)_2$	1705	1615	1575, 1528	477
$\text{Al}(\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{O}_3)_3$	1702	1618	1579, 1505	465
$\text{Ga}(\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{O}_3)_3$	1703	1613	1571, 1479	456
$\text{In}(\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{O}_3)_3$	1703	1613	1571, 1479	456
$\text{Cr}(\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{O}_3)_3$	1700	1612	1564, 1478	458
$\text{Fe}(\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{O}_3)_3$	1702	1610	1566, 1475	445
$\text{Fe}(\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{ClO}_3)_3$	1701	1612	1566, 1477	454
$\text{Cu}(\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{O}_3)_2$	1698	1614	1574, 1490	464
$\text{Cu}(\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{O}_3)_2$	1697	1613	1574, 1488	462
$\text{Cu}(\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{ClO}_3)_2^*$	1697, 1682	1613	1573, 1489	466
$\text{Pd}(\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{O}_3)_2$	1690	1621	1582, 1493	—

* — смешанная координация (тип I и II)

Данные ИК-спектроскопии указывают на образование атомами *s*-*p*- и *d*-элементов шестичленного хелатного металлоцикла с координацией лиганда через атом кислорода кето-группы ацильного фрагмента и атом кислорода, непосредственно связанный с индандионатной системой. В поль-

зу этого типа координации свидетельствуют наблюдаемые в ИК-спектрах низкочастотные сдвиги полос поглощения валентных колебаний $\nu(\text{C}-\text{O})_{\text{хелатн}}$ и $\nu(\text{C}=\text{C}+\text{инд})$ по сравнению с исходным лигандом, а также появление в ИК-спектрах полос поглощения $\nu(\text{M}-\text{O})$, отвечающих валентным колебаниям связи металл-кислород.

Данные рентгеноструктурного анализа для комплексных соединений Fe^{III} и Al^{III} с 2-(дифенилацетил)индандионом-1,3 подтверждают вывод об образовании хелатных соединений для лигандов данного типа (I). При этом связь $\text{M}-\text{O}$ кето-группы ацильного фрагмента на 0.02-0.04 Å короче связи $\text{M}-\text{O}$ кето-группы, входящей в состав индандионатного фрагмента лиганда (неэквивалентность координации). В пространстве комплексные соединения Fe^{III} и Al^{III} образуют псевдодимерные системы за счет перекрывания индандионатных фрагментов

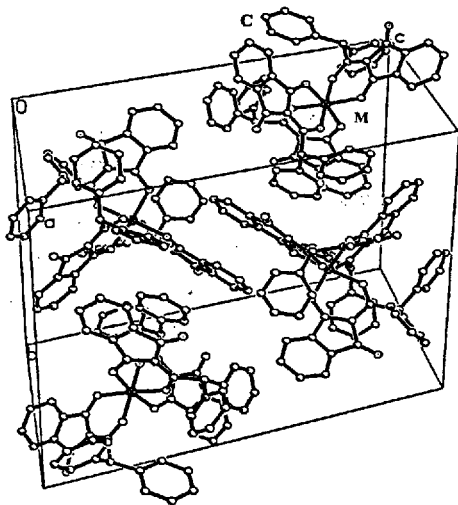


Рис. 2

двух соседних координационных сфер (рис. 2). Комплексные соединения Fe^{III} и Al^{III} с 2-(дифенилацетил)индандионом-1,3 изоструктурны и относятся к пространственной группе $P2_1/c$.

Комплексные соединения s - и p -элементов: Be^{II} ($2s^0$), Al^{III} ($3s^0 3p^0$), Ga^{III} ($4s^0 4p^0$), In^{III} ($5s^0 5p^0$) с 2-(дифенилацетил)индандионом-1,3 координационно насыщены. С появлением d -электронного подуровня в зависимости от степени его заполнения возможно образование как координационно насыщенных, так и ненасыщенных комплексных соединений в зависимости от заселенности d -подуровня центрального атома металла. В случае час-

точно заполненного d - подуровня ($\text{Cr}^{\text{III}} (4s^0 3d^3)$ и $\text{Fe}^{\text{III}} (4s^0 3d^5)$) реализуется одинаковая октаэдрическая конфигурация, хотя типы гибридизации могут определяться по разному ($d^2 sp^3$ и $sp^3 d^2$ соответственно). Действительно, в ИК-спектрах этих соединений с 2-(дифенилацетил)индандионом-1,3 наблюдаются лишь незначительные отличия.

Комплексные соединения Fe^{III} с 2-(дифенилацетил)индандионом-1,3 и родственным 2-(фенил-4-хлорфенилацетил)индандионом-1,3 не обнаруживают существенных различий, что, очевидно, объясняется удаленностью атома хлора от центрального атома металла.

Координационно-ненасыщенные комплексы с различными соединениями имеющими в своем составе β -дикарбонильный фрагмент, образуются в случае заселения предвнешнего электронного подуровня соответственно семью, восемью, и девятью электронами, при этом происходит тетрагональное искажение октаэдрической конфигурации в поле лигандов и трансформация до квадратной (в случае d^8 -конфигурации $4d^8$, Pd^{II}), или до октаэдрической конфигурации с заметно удаленными аксиальными позициями в случае $\text{Co}^{\text{II}} (4s^0 3d^7)$ и $\text{Cu}^{\text{II}} (4s^0 3d^9)$. Для комплексов с такой структурой наблюдается склонность к образованию аддуктов с донорными молекулами растворителя или соседними уже связанными лигандами, в результате чего реализуются олигомерные структуры.

Проявление в комплексах $\text{Cu}^{\text{II}} (3d^9)$ эффекта Яна-Теллера, понижающего прочность пента- и особенно гексакоординационных соединений в пользу тетракоординационных плоскоквадратных комплексов, подтверждается в случае изученных нами циклических β -трикарбонильных соединений, таких как 2-(дифенилацетил)индандион-1,3 и 2-(фенил-4-хлорфенилацетил)индандион-1,3, хотя типы координации при этом могут оказаться различными и зависят от дентатности дополнительного лиганда (табл. 1).

Структурными единицами в кристалле комплексного соединения Cu^{II} с 2-(дифенилацетил)индандионом-1,3 служат попарно расположенные в пространстве нейтральные плоскоквадратные координационные полиэд-

ры Cu^{II} с *цис*-ориентированными депротонированными лигандами (тип I). Молекула 1,4-диоксана (растворитель при кристаллизации) дополняет координационное число каждого центрального атома металла до 5 (тип координационного полиэдра — тетрагональная пирамида), одновременно являясь бидентатным мостиковым лигандом между ними (Тип I) (рис. 3). Данное соединение не образует дополнительных сольватов с молекулами присутствующими как примеси в растворителе что подтверждается практически неизменным

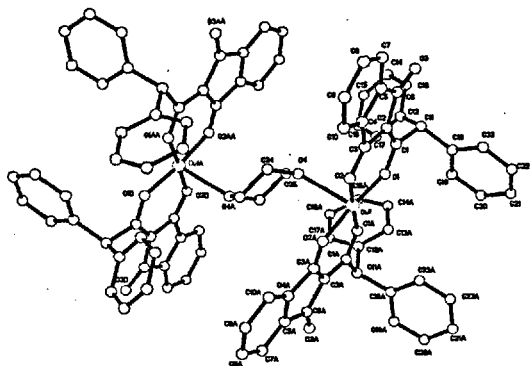


Рис. 3

значением частоты полосы поглощения $\nu(\text{C}-\text{O})_{\text{свободн}}$ при 1697 см^{-1} , в отличие от комплексного соединения Cu^{II} с 2-(фенил-4-хлорфенилацетил)индандионом-1,3. При кристаллизации данного соединения из этанола получено комплексное соединение с попарно расположенными в пространстве нейтральными плоскоквадратными координационными полиэдрами $\text{Cu}(\text{II})$ с *цис*-ориентированными депротонированными лигандами. Одна молекула этанола дополняет координационное число каждого центрального атома металла до 5, а вторая молекула этанола служит мостиком, связывающим, за счет образования систем водородных связей, атом водорода гидроксо-группы координированного спирта с атомом кислорода кето-группы индандионатного фрагмента соседнего координационного центра, в результате чего образуется псевдодимерная структура (рис. 4). В ИК-спектре данного соединения, записанном в КВг, наблюдаются две полосы поглощения валентных колебаний $\nu(\text{C}-\text{O})_{\text{свободн}}$ при 1697 и 1682 см^{-1} . Очевидно, частота 1682 см^{-1} относится к карбонильной груп-

пе, лиганда координированного по типу II. Таким образом, в кристаллической структуре комплексного соединения Cu(II) с 2-(фенил-4-хлорфенилацетил)индандионом-1,3 реализуются одновременно два типа координации (I и II)

Структурные исследования показали, что для комплексных соединений Cu(II), отнесенных к разным типам (тип I и II) реализуется *цис*-конфигурация внутренней координационной сферы, хотя для одноядерного фрагмента обычно более устойчивой является *транс*-конфигурация. При этом в псевдодимерных структурах, которые образуют два координационных центра (одноядерные фрагменты), реализуется *транс*-конфигурация (рис. 3, 4).

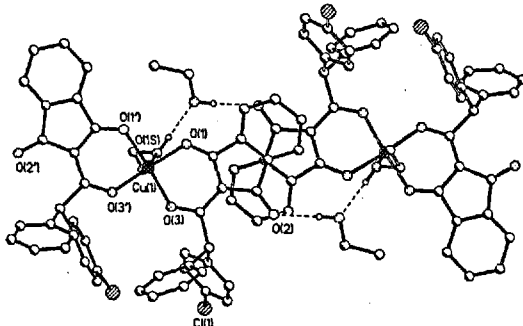
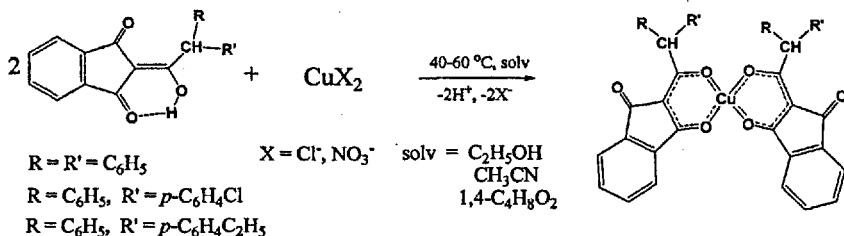


Рис. 4

В кристаллической структуре комплекса меди(II) с 2-(фенил-4-хлорфенилацетил)индандионом-1,3 индандионатные фрагменты, так же как для 2-(дифенилацетил)индандиона-1,3 и его комплексных соединений с Fe^{III} и Al^{III} , располагаются друг над другом (расстояние 3.91 Å).

На основании проведенных исследований нами разработан способ очистки 2-ацилпроизводных индандиона-1,3, который заключается в осаждении комплексных соединений состава CuL_2 с последующим разложением. Для осаждения комплексных соединений 2-ацилпроизводных индандиона-1,3 нами рекомендовано использовать соли меди(II), растворимые в среде сольватирующего органического растворителя (этанол, ацетон, диоксан, ацетонитрил и т.п.) например $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ и $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$. Молярное отношение соль меди(II) : 2-ацилпроизводное индандиона-1,3 в процессе осаждения комплекса не отвечает стехиометрическому (1:2) и равно (1.1-1.9):1, а температура процесса выбирается исходя из природы раство-

рителя. Осадок медьсодержащего комплекса 2-ацилпроизводного индандиона-1,3 обрабатывают гидроксидом калия, затем серной кислотой, после чего экстрагируют хлороформом.



Данный способ позволяет существенно повысить степень очистки 2-ацилпроизводных индандиона-1,3 и может быть применен для получения аналитических стандартов.

Мостиковые типы координации (тип III-V). Для соединений ряда s -элементов $\text{Li}^I(2s^0)$, $\text{Na}^I(3s^0)$, $\text{K}^I(4s^0)$, $\text{Rb}^I(5s^0)$, $\text{Cs}^I(6s^0)$ и $\text{Mg}^{II}(3s^0)$, а также для некоторых d -элементов — $\text{Co}^{II}(4s^0 3d^7)$, $\text{Zn}^{II}(4s^0 3d^{10})$ и $\text{Ag}^I(5s^0 4d^{10})$ установлено образование мостиковых структур различных типов при сохранении типа связывания $\eta^2(\text{O}, \text{O})$. Подтверждением участия в координации третьей кето-группы исследуемого лиганда служит значительный сдвиг (до 30 см^{-1}) валентных колебаний $\nu(\text{C}-\text{O})_{\text{свободн}}$ в ИК-спектрах изученных соединений по сравнению с исходным лигандом в низкочастотную область. Другие характеристические полосы поглощения [$\nu(\text{C}-\text{O})_{\text{хелатн}}$ и $\nu(\text{C}=\text{C}+\text{цикл})$] также сдвинуты в длинноволновую область, что подтверждает координацию 2-(дифенилацетил)индандиона-1,3 также по $\eta^2(\text{O}, \text{O})$ типу.

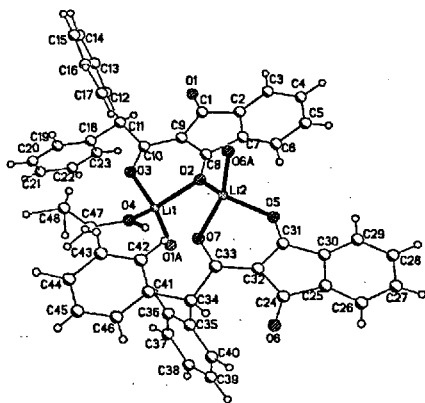
В кристаллической структуре соединения лития с 2-(дифенилацетил)индандиона-1,3 обнаружены псевдо-димерные фрагменты с различной координацией *цис*-ориентированных лигандов (тип III и IVa). Два атома лития в димере объединены между собой одним мостиковым лигандом (тип IVa) (рис. 5).

Таблица 3. Данные ИК-спектроскопии (КВг) комплексных соединений 2-(дифенилацетил)индандиона-1,3 ($C_{23}H_{16}O_3$) отнесенных к типам III-IV (cm^{-1})

Состав	$\nu(C-O)_{своб}$	$\nu(C-O)_{хелат}$	$\nu(C=C+инд)$	$\nu(M-O)$
$C_{23}H_{16}O_3$	1710	1648	1626, 1590	—
Тип III				
$Li(C_{23}H_{15}O_3)^*$	1679	1640 1618	1579, 1540	477
$Mg(C_{23}H_{15}O_3)_2$	1677	1621	1586, 1531, 1494	443
$Co(C_{23}H_{15}O_3)_2$	1675	1616	1577, 1494	432
$Zn(C_{23}H_{15}O_3)_2$	1679	1618	1578, 1509	432
Тип IVb				
$Na(C_{23}H_{15}O_3)$	1667	1619	1587, 1543	-
$K(C_{23}H_{15}O_3)$	1682	1623	1582, 1545	-
$Rb(C_{23}H_{15}O_3)$	1682	1622	1577, 1554	-
$Cs(C_{23}H_{15}O_3)$	1679, 1671	1624	1578, 1546	-

* — смешанная координация (тип III и IVa)

Атомы Li связаны с кето-группами соседних псевдо-димеров, что приводит к образованию изгибающихся цепочек чередующихся димерных фрагментов. Хотя имеются предпосылки к образованию более симметричной структуры ($KЧ = 4$), вероятно, небольшой размер центрального атома не позволяет ее реализовать. Один атом лития в



ацетил)индандиона-1,3 выразилось в появлении в ИК-спектре двух полос поглощения, отвечающих валентным колебаниям $\nu(\text{C-O})_{\text{хелатн}}$ при 1640 и 1618 см^{-1} .

Координация 2-(дифенилацетил)индандиона-1,3 в координационно-ненасыщенном комплексном соединении $\text{Co}^{\text{II}} (4s^0 3d^7)$, а также в комплексных соединениях $\text{Mg}^{\text{II}} (3s^0)$, и $\text{Zn}^{\text{II}} (4s^0 3d^{10})$ может быть отнесена к типу III. Это может быть обусловлено характерной для данных металлов в комплексах с β -дикарбонильных соединений тенденцией к проявлению более высокого координационного числа ($\text{КЧ} = 6$). Данный тип координации наименее стерически затруднен при образовании мостиковых структур.

Комплексные соединения калия и рубидия с 2-(дифенилацетил)индандионом-1,3 относятся к типу (IVb). Результаты исследования строения комплексного соединения рубидия с 2-(дифенилацетил)индандионом-1,3 показывают, что каждый атом Rb в структуре координирован четырьмя атомами кислорода от трех лигандов. Один из лигандов связан с атомом рубидия бидентатно, образуя при этом хелатный цикл (рис. 6). Полиэдры

$[\text{RbO}_4]$ представляют собой сильно искаженные тригональные пирамиды, которые связаны общим ребром O - O в centrosymmetричные димеры. Изолированные друг от друга димеры $[\text{Rb}_2\text{O}_6]$ с помощью

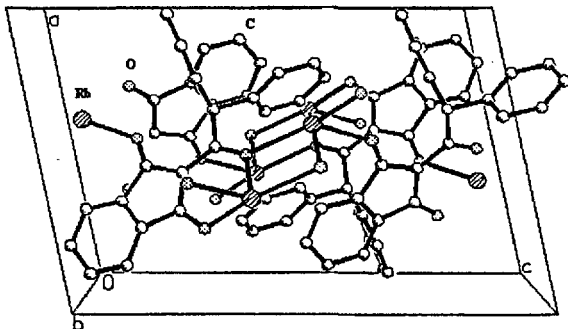


Рис. 6

лигандных мостиков объединены с соседними димерами и образуют бесконечные ажурные пласты. Пласты пронизаны каналами продолговатого сечения, при этом в пластах чередуются слои: гомогенные из лигандов (C) и гетерогенные из димеров (Rb + O). Это очевидно связано с возможно-

стью реализации высокосимметричной структуры, состоящей из компактно упакованной почти плоскоквадратной системы из двух атомов рубидия и двух бидентатно-циклических и одновременно мостиковых атомов кислорода кето-групп, принадлежащих различным лигандам. Образование такой структуры дает значительный выигрыш в упаковке, вследствие чего объем элементарной ячейки в случае комплексного соединения Rb с 2-(дифенилацетил)индандионом-1,3 в два раза ниже, чем для производного Li.

Подобный тип координации (IVb) возможен также для соединения цезия с 2-(дифенилацетил)индандионом-1,3. Однако для этого соединения в отличие от производных Rb и K имеет место расщепление полосы поглощения валентных колебаний $\nu(\text{C}-\text{O})_{\text{мостиков}}$ на две составляющие (1679 и 1671 см^{-1}). По-видимому, для этого соединения возможно существование двух типов мостиковых структур, либо присоединение дополнительных лигандов, ведущее к понижению симметрии.

В случае производного натрия с 2-(дифенилацетил)индандионом-1,3 частота полосы поглощения валентных колебаний $\nu(\text{C}-\text{O})_{\text{мостиков}}$ в ИК-спектре ниже, чем для производных других щелочных металлов, что указывает на максимальную делокализацию электронной плотности мостиковой карбонильной группы. Расщепление полосы поглощения с частотой $1540\text{--}1550 \text{ см}^{-1}$ может быть связано с наличием различных анионных форм 2-(дифенилацетил)индандиона-1,3, координированных не только бидентатно-циклически, но и являющимися мостиками при образовании цепочечных структур (тип IVa,b). В состав внутренней координационной сферы в случае соединений натрия с 2-ацилпроизводными индандиона-1,3 может входить растворитель (этанол, вода, и др.); при этом координационное число натрия увеличивается.

Комплексное соединение серебра(I) оказалось сходным по структуре с аналогичным соединением рубидия, однако координационная сфера серебра за счет карбофильной природы координационного центра достраи-

вается от тригонально-пирамидальной (характерной для производного Rb) до тригонально-бипирамидальной конфигурации (рис. 7).

Одну из аксиальных позиций в координационном полиэдре занимает атом углерода одной из фенильных групп дифенилметильного заместителя (тип V). Расстояние Ag—C составляет около 2.5 Å, что характерно для комплексных соединений серебра с кислород-содержащими лигандами (аналогичное расстояние в координационном полиэдре Rb превышает значение 3.5 Å). За счет дополнительного контакта серебра с атомом углерода мостикового лиганда происходит «стягивание» структуры, при этом, ажурные слои

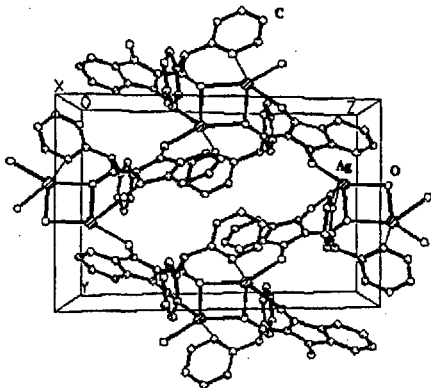


Рис. 7

приобретают более ярко выраженную зигзагообразную форму, а конфигурация каналов в структуре существенно искажается.

Исследования токсикологических характеристик синтезированных соединений щелочных металлов с 2-(дифенилацетил)индандионом-1,3 не обнаружили их различия в зависимости от использованного катиона. В диапазоне доз от 9.7 до 41 мг/кг все препараты демонстрируют 100%-ную эффективность в опытах на серых крысах.

Результаты нашего исследования опровергают литературные данные относительно $\eta^2(\text{O}, \text{C})$ типа (VI) координации 2-(дифенилацетил)индандиона-1,3 в комплексных соединениях Fe(III) и Co(II). Полученные данные РСА, а также проведенное исследование методом ИК-спектроскопии позволили определить для данных центральных атомов тип координации 2-(дифенилацетил)индандиона-1,3 в их комплексных соединениях I и III соответственно.

Комплексные соединения замещенных в третьем положении 4-гидроксикумаринов. При кристаллизации 3-[1-(4-нитро-фенил)-3-оксо-бутил]-4-гидрокси-хромен-2-она (действующее вещество фармакопейного препарата «Синкумар») из раствора этанола получено его молекулярное комплексное соединение. В ИК-спектре (KBr) этого соединения обнаружен низкочастотный сдвиг характеристической полосы поглощения валентных колебаний кето-группы кумаринового фрагмента $\nu(\text{C}=\text{O})$, а также появление дополнительных полос поглощения в области $1540\text{--}1440\text{ см}^{-1}$.

Изучение структуры этого соединения показало, что данное соединение представляет собой этанольный сольват 3-[1-(4-нитро-фенил)-3-оксо-бутил]-4-гидрокси-хромен-2-она, образующего внутримолекулярный полукеталь. Соединение может быть описано как 2,3Н-2-метил-4-(4-нитро-фенил)-5-оксобензопирано[3,4-е]-ди-гидропиран-2-ол. Образование молекулярного комплекса с этанолом стало возможно за счет появления системы водородных связей. В кристалле эти водородные связи объединяют молекулы полукетала и спирта в бесконечные цепи.

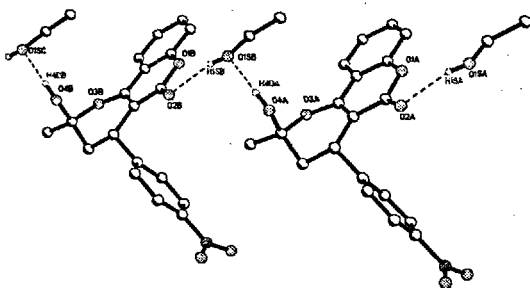


Рис. 8

Низкочастотный сдвиг полосы поглощения валентных колебаний $\nu(\text{C}=\text{O})$ на 20 см^{-1} и появление дополнительных полос поглощения может быть обусловлен понижением симметрии структуры и изменением системы водородных связей. Такие изменения в структуре биологически активных соединений этого типа обычно приводят к изменению его фармакокинетических свойств, что делает полученное молекулярное комплексное соединение перспективным в этом отношении. Действительно, было обнаружено, что для комплексов родственных соединений со спиртами антикоагулянтное действие проявляется быстрее по сравнению с исходными

соединениями. Однако до настоящего времени их строение оставалось неизученным.

Общие выводы по работе

1. Синтезированы и охарактеризованы методами ИК-спектроскопии и элементного анализа новые комплексные соединения 2-(дифенилацетил)-индандиона-1,3 (HL) с металлами в степени окисления +I +II +III, состава ML ($M = Li, Rb, Cs, Ag$), ML_2 ($M = Be, Mg, Zn, Pd$) и ML_3 ($M = Al, Ga, In, Cr$). Синтезированы и охарактеризованы также новые комплексные соединения 2-(фенил-4-хлорфенилацетил)индандиона-1,3 (HL') или 2-(α -(4-этилфенил)- α -фенилацетил)-индан-1,3-диона (HL'') состава CuL'_2 и CuL''_2 . Впервые получено в кристаллическом виде соединение железа(III) состава FeL'_3 .
2. Впервые получены данные о структуре указанных соединений, содержащих Li(I), Rb(I), Cs(I), Ag(I), Cu(II), Fe(III), Al(III). Для всех комплексных соединений установлено образование шестичленного хелатного металлоцикла с координацией лиганда по $\eta^2(O,O)$ -типу. Обнаружены особенности строения комплекса Ag(I) с 2-(дифенилацетил)индандионом-1,3 состоящие в образовании дополнительных связей металл-углерод.
3. Предложено классифицировать синтезированные комплексные соединения 2-(дифенилацетил)индандиона-1,3 и его производных по типам координации в их комплексных соединениях. Установлено образование шести различных типов координации лигандов данного класса.
4. Выявлена склонность изученных комплексов Li, Cs, Mg, Zn, а также аналогичных соединений Na, и Co к образованию аддуктов с молекулами растворителя. В случае комплексных соединений Cu(II) установлено образование димерных аддуктов с этанолом и 1,4-диоксаном, причем аддукты имеют различную координационную природу.
5. Получены и охарактеризованы методами ИК-спектроскопии и рентгено-

структурного анализа полиморфные модификации 2-(дифенилацетил)-индандиона-1,3; получена их токсикологическая характеристика.

6. Синтезировано новое соединение этанола с 3-[1-(4-нитрофенил)-3-оксобутил]-4-гидрокси-хромен-2-оном, являющимся действующим веществом фармакопейного препарата "Синкумар". Установлено, что это соединение имеет цепочечное строение и содержит мостиковые молекулы этанола.
7. Разработан (на уровне изобретения) способ очистки 2-ацилпроизводных индандиона-1,3, включающий осаждение комплексных соединений Cu(II).
8. Для вновь синтезированных соединений щелочных металлов с 2-(дифенилацетил)индандионом-1,3 получена токсикологическая характеристика. Установлено отсутствие существенных отличий в токсикологических характеристиках в зависимости от природы катиона щелочного металла.

Основные результаты диссертации изложены в следующих работах:

1. Палкина К.К., Кочетов А.Н., Савинкина Е.В., Аликберова Л.Ю. Синтез и строение кристаллов комплексного соединения Ag(I) с циклическим β-дикетоном: 2-(дифенилацетил)индандионом-1,3 и лиганда β-дикетона 2-(дифенилацетил)индандиона-1,3 // Ж. Неорг. Хим. – 2006. – Т. 51. - № 11. – С. 1852-1859.
2. Кочетов А.Н., Расницын С.П., Горбунова Ю.Г., Шестаков К.А., Стрельников И.И. Родентицидная активность двух модификаций дифенамина // Дез. Дело. - 2006. - № 3. - С. 63-65.
3. Кочетов А.Н., Аликберова Л.Ю., Шестаков К.А. Синтез и исследование солей 2-(дифенилацетил)индандиона-1,3 со щелочными металлами // Вестник МИТХТ. – 2006. - Т. 1. - № 3. - С. 47-49.
4. Кочетов А.Н., Аликберова Л.Ю., Савинкина Е.В., Кравченко В.В. Спек-

- троскопическое изучение полиморфных модификаций 2-(дифенилацетил)индандиона-1,3 // Вестник МИТХТ. – 2006. - Т. 1. - № 1. - С. 60-62.
5. Кочетов А.Н., Савинкина Е.В., Аликберова Л.Ю., Серебрякова Н.В. Комплексные соединения Cr(III) и In(III) с 2-(дифенилацетил)индандионом-1,3 // Ученые записки МИТХТ. – 2005. - Т. 2. - С. 17-18.
6. Кочетов А. Н., Шестаков К. А., Палкина К. К., Савинкина Е.В., Аликберова Л.Ю. Координация 2-(дифенилацетил)индандиона-1,3 в комплексном соединении с железом(III) // Тез. Докл. XXII Междунар. Чугаевской Конф. по координационной химии, 20-24 июня 2005, Кишинев: Изд. АН Респ. Молдова, 2005, С. 400-401.
7. Кочетов А. Н., Палкина К. К., Савинкина Е.В., Аликберова Л.Ю. Создание биоспецифичных маркеров на основе комплексных соединений серебра(I) с 2-ацилиндандионами-1,3 // Тез. Докл. IV Междунар. Конф. «Кинетика и механизм кристаллизации. Нанокристаллизация. Биокристаллизация», 19-21 сентября 2006, Иваново: «Изд. «Иваново», 2006, С. 87.
8. Кочетов А. Н., Палкина К. К., Савинкина Е.В., Аликберова Л.Ю. Сравнение геометрических параметров 2-ацилпроизводных индандиона-1,3 полученных с помощью полуэмпирических методов расчета со структурными данными // Труды регион. конф. по научному программному обеспечению «Практика применения научного программного обеспечения в образовании и научных исследованиях», 2-3 февраля 2006, Санкт-Петербург: Изд. Политехнич. Универ., 2006, С. 114-115.



Заказ № 636. Объем 1 п.л. Тираж 100 экз.
Отпечатано в ООО «Петроруш»
г.Москва, ул.Палиха 2а, тел.250-92-06
www.postator.ru