

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОМПЛЕКСНЫХ СОЕДИНЕНИЙ Cu(II) ДЛЯ ОЧИСТКИ ПРОМЫШЛЕННО ЗНАЧИМЫХ 2-(АЦИЛ)ИНДАНДИОНОВ-1,3

А.Н. Кочетов, Л.Ю. Аликберова, Е.В. Савинкина

Синтезированы и исследованы методами ИК спектроскопии и элементного анализа комплексные соединения Cu(II) с 2-(дифенилацетил)индандионом-1,3 и родственными соединениями 2-(фенил-этилфенил)индандионом-1,3, представляющим собой смесь изомеров. Комплексные соединения меди(II) могут быть использованы для очистки технических препаратов.

Производные 2-(ацил)индандиона-1,3 используются более пятидесяти лет в практике медицинской дезинфекции [1]. Препараты, содержащие в качестве действующего вещества производные индандиона-1,3, обладают антикоагулянтным

действием и потому прочно занимают одну из господствующих позиций среди дератизационных средств [2]. 2-(Дифенилацетил)индандион-1,3 стал родоначальником целого семейства родентицидных средств [3] (рис. 1).

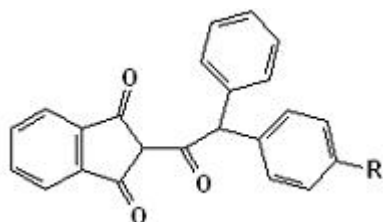


Рис. 1. Препаративные формы 2-ацилпроизводных индандиона-1,3 и их торговые названия.

В настоящее время на территории России производятся три препаративные формы: «Дифенацин» (ОАО «Витамин+»), «Этилфенацин» и «Изопропилфенацин» (ЗАО «Щелково Агрохим»). Однако индивидуальным соединением является только «Дифенацин», тогда как последние два препарата представляют собой сложные технические смеси.

В случае «Дифенацина» синтез осуществляется кляйзеновской конденсацией диметилфталата с дифенилметилкетонном, при этом последующая очистка кристаллизацией приводит к конечному кристаллическому продукту с приемлемым выходом [1, 4]. Получение родственных соединений «Дифенацина» с заместителем в *para*-положении к одной из фенильных групп ацильного заместителя весьма затруднительно, поскольку предшествующее конденсации получение кетонов, замещенных в *para*-положении, представляет серьезную проблему. Применяемый в промышленности процесс алкилирования

«Дифенацин»	R = H
«Метилфенацин»	R = CH ₃
«Этилфенацин»	R = C ₂ H ₅
«Изопропилфенацин»	R = изо-C ₃ H ₇
«Хлорфацинон»	R = Cl
«Фторфенацин»	R = F

галогенбензолов или алкилбензолов 1-хлор-1-фенилацетоном в присутствии хлорида алюминия по реакции Фриделя-Крафтса обладает невысокой селективностью. Поэтому проводят конденсацию с диметилфталатом фактически смеси, получая на выходе также смесь *n*-(26 – 71 %), *o*-(8 – 24 %), и *m*-(3 – 22 %) изомеров, состав которых изменяется в зависимости от характера заместителя [3, 5]. Тем не менее производство даже технических продуктов с более низкими выходами по сравнению с родоначальником семейства «Дифенацином» экономически себя оправдывает ввиду более высоких токсикологических характеристик производных [3, 6-8]. Более того, получены некоторые неожиданные результаты: на основании токсикологических исследований установлено, что токсичность очищенного и технического продукта «Этилфенацин» одинаковы, а поедаемость приманок, приготовленных на техническом препарате, значительно выше, чем

на очищенном [5]. Однако первое утверждение вызывает недоумение, поскольку для производных индандиона-1,3 было показано [9 – 12], что введение заместителей в определенное положение может привести, вообще, к отсутствию антикоагулянтных свойств.

Ранее в многочисленных исследованиях отмечалось [13 – 17], что свойства комплексных соединений 2-ацилпроизводных индандиона-1,3 с различными металлами близки между собой. Это позволило создать унифицированную методику спектрофотометрического определения содержания и индивидуальных соединений, и смеси изомеров 2-ацилпроизводных индандиона-1,3 в родентицидных приманках, применяемых в практике медицинской дезинфекции [18].

Нами установлено, что добавление избытка спиртового раствора хлорида меди(II) к спиртовому раствору 2-(дифенилацетил)индандиона-1,3 («Дифенацин») полностью осаждает последний из раствора в виде нерастворимого

комплексного соединения. Выделенный таким образом продукт зеленого цвета предположительного состава $\text{Cu} : \text{L} = 1 : 2$ (где $\text{L} =$ «Дифенацин») исследовали методами ИК спектроскопии и элементного анализа. Аналогичным образом получали соединение Cu(II) с «Этилфенацином», который содержит 65 % суммы изомеров 2-ацилпроизводных индандиона-1,3.

ИК спектры синтезированных комплексных соединений Cu(II) в диапазоне частот от 4000 до 400 см^{-1} регистрировали при комнатной температуре на ИК-Фурье спектрометре Bruker EQUINOX 55, образцы для съемки готовили в виде таблеток в КВг. Анализ на С и Н проводили без предварительной пробоподготовки на CHNS-анализаторе Carlo Erba EA 1108; определение металла – на атомно-эмиссионном спектрометре с индуктивно-связанной плазмой IRIS Advantage («Thermo Jarrell Ash», США) после растворения навески вещества в хлорной кислоте.

Для соединения с «Дифенацином»

найденно, %: $\text{Cu} - 8.70; \text{C} - 70.1; \text{H} - 3.70$

Вычислено на $\text{CuC}_{46}\text{H}_{30}\text{O}_6$, %: $\text{Cu} - 8.60; \text{C} - 74.4; \text{H} - 4.10$.

ИК (см^{-1}): 1698.2; 1614.1; 1574.1; 1489.7; 1467.6; 1447.2; 1362.1; 1344.5.

Для соединения с «Этилфенацином»

найденно, %: $\text{Cu} - 8.90; \text{C} - 74.5; \text{H} - 4.40$

Вычислено на $\text{CuC}_{50}\text{H}_{38}\text{O}_6$, %: $\text{Cu} - 8.00; \text{C} - 75.2; \text{H} - 4.80$.

ИК (см^{-1}): 1697.7; 1613.9; 1574.1; 1488.1; 1467.0; 1458.6; 1448.1; 1361.1; 1343.5.

Из представленных данных очевидно, что в области $1700 - 1340 \text{ см}^{-1}$, наиболее характеристичной для валентных $\nu(\text{C}-\text{O})$ колебаний карбонильных групп органических лигандов, различия в ИК спектрах соединений Cu(II) незначительны.

Результаты исследования были использованы нами для разработки способа очистки технического препарата «Этилфенацин».

*Описание метода очистки*¹. Навеску технического препарата (10 г), представляющего собой вязкую пасту с резким неприятным запахом, растворяют при нагревании в 10 мл этилового спирта в течение 15 мин; далее раствор

декантируют от нерастворившейся смолообразной фракции, переносят в узкий высокий стакан и нагревают. К полученному прозрачному вязкому раствору «Дифенацина» добавляют раствор, приготовленный из 4 г $\text{CuCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ в 20 мл этилового спирта. Реакционную смесь нагревают 5 мин, после чего нагревание прекращают. По мере ее охлаждения на стенках образуется кристаллический продукт черно-зеленого цвета. Маточный раствор сливают, а кристаллы несколько раз промывают порциями (по 20 мл) горячего спирта и затем удаляют со стенок стакана минимальным количеством хлороформа.

¹ Поскольку антикоагулянты крови семейства индандионов-1,3 являются веществами первого класса опасности [6, 7], все манипуляции проводятся с соблюдением необходимых норм работы с особо опасными веществами.

Кристаллический продукт, полученный после испарения хлороформа, перекристаллизуют из ацетонитрила. Выход составляет 1,2 г (около 30% от теоретического).

Таким образом, синтезированные комплексные соединения меди незначительно отличаются по своим характеристикам от соединений, выделенных из аналитического стандарта с содержанием основного компонента 98,2 % («Дифенацин») и технического препарата с суммарным содержанием 2-ацилпроизводных индандиона-1,3 65%

(«Этилфенацин»). Комплекс состава $\text{CuC}_{50}\text{H}_{38}\text{O}_6$ может служить прекурсором для получения аналитических стандартов «Этилфенацина», исходя из технического препарата, для чего достаточно провести его разложение 1 М раствором NaOH , а затем подкислить полученный раствор 20%-ной серной кислотой и провести экстракцию продукта хлороформом. После упаривания полученного таким образом экстракта остается желтое кристаллическое вещество – смесь изомеров «Этилфенацина».

ЛИТЕРАТУРА:

1. Витол, В. Н. Синтез 2-дифенилацетил-1,3-индандиона. / В. Н. Витол, Г. Я. Ванаг // Изв. АН Латв. ССР. – 1955. – № 9. – С. 111–113.
2. Румянцева, Л. Н. Рынок родентицидов в России: сб. информационных, нормативных и методических материалов / Л. Н. Румянцева, В. Ф. Колков. – М. : Проект, 2003. – 328 с.
3. Каракотов, С. Д. Вопросы формирования ассортимента родентицидов индан-1,3-дионного ряда / С. Д. Каракотов, А. И. Дроздов, В. П. Чернышев // РЭТ-Инфо. – 2005. – № 2(54). – С. 34–36.
4. Мельников, Н. Н. Пестициды и регуляторы роста растений / Н. Н. Мельников, К. В. Новожилов, С. Р. Белан – М. : Химия, 1995. – 576 с.
5. Лобанова, В. Ю. Технический этилфенацин не существует? / В. Ю. Лобанова, С. В. Панкратов // Дезинфекционное дело. – 2000. – № 4. – С. 58.
6. Оценка токсичности и гигиеническая регламентация родентицидов антикоагулянтного механизма действия / О. И. Березовский [и др.] // Дезинфекционное дело. – 1994. – № 4. – С. 50–53.
7. Риск вторичных отравлений нецелевых видов при использовании дератизационных средств / Г. Н. Заева [и др.] // Дезинфекционное дело. – 2004. – № 3. – С. 58–64.
8. Высокоэффективный тип родентицидов. Получение и исследование физико-химических свойств / Т. И. Тихвинская [и др.] // Изв. АН Латв. ССР. Сер. хим. – 1976. – № 2. – С. 227–231.
9. Barnes, J. C. 2-(p-Chlorophenyl)-4-phenylindane-1,3-dione / J. C. Barnes, N. Golnazarians // Acta Cryst. – 1987. – Vol. 43C. – P. 1601–1603.
10. Shapiro, S. I. Indandione anticoagulants / S. I. Shapiro, K. Geiger, L. Freedman // J. Org. Chem. – 1960. – Vol. 25. – № 11. – P. 1860–1865.
11. Зависимость между строением и антикоагулянтным действием в ряду производных индандиона 1,3 / М. Н. Коптелова [и др.] // Изв. АН Латв. ССР. Сер. хим. – 1965. – № 3. – С. 345–347.
12. De Winter, M. L. Pharmacochimistry of 2-diarylmethyl-1,3-indandione / M. L. De Winter, W. T. Nauta // Eur. J. Med. Chem. – Chim. Ther. – 1977. – Vol. 12. – № 2. – P. 141–145.
13. Апсит, А. А. Физико-химическое исследование 2-ацилиндандионов-1,3 / А. А. Апсит, Г. И. Жданова, В. П. Ошкая // Изв. АН Латв. ССР. Сер. хим. – 1972. – № 5. – С. 529–533.
14. Апситис, А. А. Влияние нитрогруппы на физико-химические свойства 2-бензоил-1,3-индандиона / А. А. Апситис, Ю. Т. Ротберг // Ж. общ. химии. – 1981. – Т. 51. – Вып. 11. – С. 2577–2579.
15. Апсит, А. А. Комплексообразование железа(III) с галогензамещенными производными 2-ацетилиндандиона-1,3 / А. А. Апсит, Н. Н. Бычкова, В. П. Ошкая // Изв. АН Латв. ССР. Сер. хим. – 1974. – № 5. – С. 626–627.
16. Озолин, Н. Я. Колориметрический метод определения 2-диарилацетилиндандионов-1,3 / Н. Я. Озолин, В. Э. Эгерт, А. Я. Крауя // Изв. АН Латв. ССР. Сер. хим. – 1963. – № 6. – С. 675–681.
17. Спектрофотометрическое исследование реакции комплексообразования железа(III) с некоторыми 2-ацилиндандионами-1,3 / Т. И. Тихвинская [и др.] // Изв. АН Латв. ССР. Сер. хим. – 1979. – № 2. – С. 220–224.
18. Крейнгольд, С. У. Фотометрический метод определения индан-1,3-дионов в отравленных зерновых приманках / С. У. Крейнгольд, К. А. Шестаков // Дезинфекционное дело. – 2002. – № 2. – С. 64–65.