

А.Н. Кочетов
аспирант,
Л.Ю. Аликберова
профессор,
Е.В. Савинкина
доцент,
В.В. Кравченко
старший научный сотрудник
кафедра Неорганической химии,
МИТХТ им М.В. Ломоносова

СПЕКТРОСКОПИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ПОЛИМОРФНЫХ МОДИФИКАЦИЙ 2- (ДИФЕНИЛАЦЕТИЛ)ИНДАНДИОНА-1,3

УДК 543.8:543.432

Методом ИК-спектроскопии исследованы две полиморфные модификации антикоагулянта крови непрямого действия 2-(дифенилацетил)индандиона-1,3. Разница между модификациями скорее всего обусловлена различиями в упаковке молекул.

2-(Дифенилацетил)индандион-1,3 занимает особое место в ряду 2-ацилиндандионов-1,3 являясь, наряду с другими представителями этой серии, мощным антикоагулянтом крови [1] непрямого действия. Попадая в кровь, данные соединения конкурентно ингибируют редуктазу витамина К, чем тормозят активирование последнего в организме и прекращают синтез К-витаминзависимых плазменных факторов гемостаза – II, VII, IX, X [2].

В литературе приводятся данные о наличии большого числа полиморфных

модификаций для лекарственных средств [3], в том числе и для антикоагулянтов крови [4,5].

В работе [6] показано, что 2-(дифенилацетил)индандион-1,3 имеет по крайней мере две полиморфные модификации, однако детальное их исследование не проводилось. Между тем полиморфизм лекарственных средств вызывает большой исследовательский интерес, поскольку известно, что полиморфные модификации для ряда фармацевтических препаратов обладают различными биофармацевтическими и фармакотерапевтическими свойствами [7,8].

Изучению строения 2-ацилиндандионов-1,3 было уделено довольно много внимания в связи с возможными таутомерными превращениями трех конфигураций, обусловленными кето-енольной таутомерией (рис. 1).

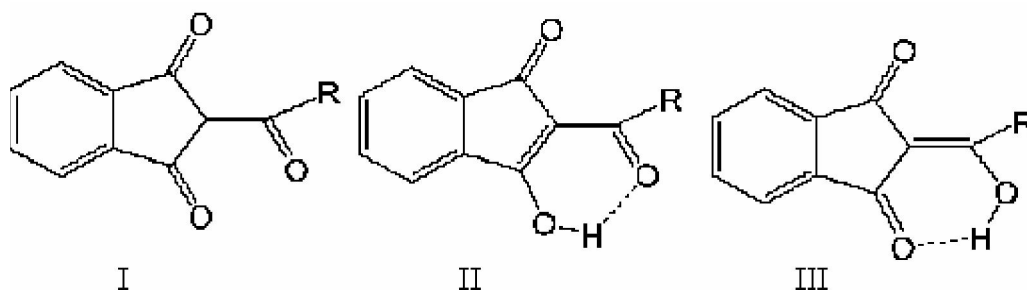


Рис. 1. Таутомерные формы 2-ацилпроизводных индандиона-1,3.

Биологические свойства производных 1,3-индандиона принято связывать с внутримолекулярным переносом заряда, что находит отражение, как на геометрических так и на спектральных характеристиках [9]. Ранние исследования

описывали соединения данного класса формами II и III. Однако впоследствии на основании данных ИК и ЯМР ^1H исследований [10] и квантовохимического моделирования пути внутримолекулярного переноса протона [11], было установлено

существование как в конденсированной фазе, так и в растворах таутомерной формы III. При этом увеличение объема ацильного заместителя приводит лишь к частичному выравниванию π -электронной плотности в циклической системе енола III без изменения типа связывания [12].

Спектроскопия ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C и ^{17}O изотопозамещенных 2-ацилиндандионов-1,3 подтвердила образование структуры III, стабилизированной антисимметричной внутримолекулярной водородной связью, ослабевающей для дейтероаналогов [11,12], в отличие от 2-(α -гидроксibenзилиден)-1-инданон-3-тиона, являющимся тиааналогом 2-бензоилиндандиона-1,3, которому была приписана форма II [13].

Различие между 2-дифенилацетил- и 2-ацетил-, 2-триметилацетилпроизводными по данным РСА заключается в значительно большем смещении плоскостей псевдодициклической индандионатной системы почти до стопочной формы для первого соединения [13,15]. Подобное расположение было зафиксировано и для 2-(циннамоил)индандиона-1,3 и объяснялось, в первую очередь, образованием КПЗ, обусловленному наличием гетероатома в ацильном фрагменте [16]. Однако? По результатам наших исследований, для 2-

(дифенилацетил)индандиона-1,3 подобное расположение молекул в димере можно объяснить лишь более выгодной упаковкой, обеспечивающей, по-видимому, наименьшее разупорядочивание объемного дифенилацетильного заместителя, а не наличием гетероатома. Проведенные нами квантовохимические вычисления полуэмпирическими методами подтвердили отсутствие переноса заряда в димере для последнего соединения.

Мы провели ИК-спектроскопическое изучение полиморфных модификаций 2-(дифенилацетил)индандиона-1,3 с использованием ИК-Фурье спектрометра Bruker EQUINOX 55 в виде таблеток KBr в диапазоне от 4000 до 400 cm^{-1} при комнатной температуре. Модификации были получены при кристаллизации из этанола (модификация Б) или смеси этанола и хлороформа (модификация А) 2-(дифенилацетил)индандиона-1,3 98 % (ТУ 9392-001-47627203-00) производства ООО «Витамин +» (Россия).

Максимальные отличия в спектре наблюдаются в области 1710-1460 cm^{-1} , наиболее характеристичной для валентных колебаний $\nu(\text{C-O})$ карбонильных групп (рис. 2); значения приведены в таблице 1.

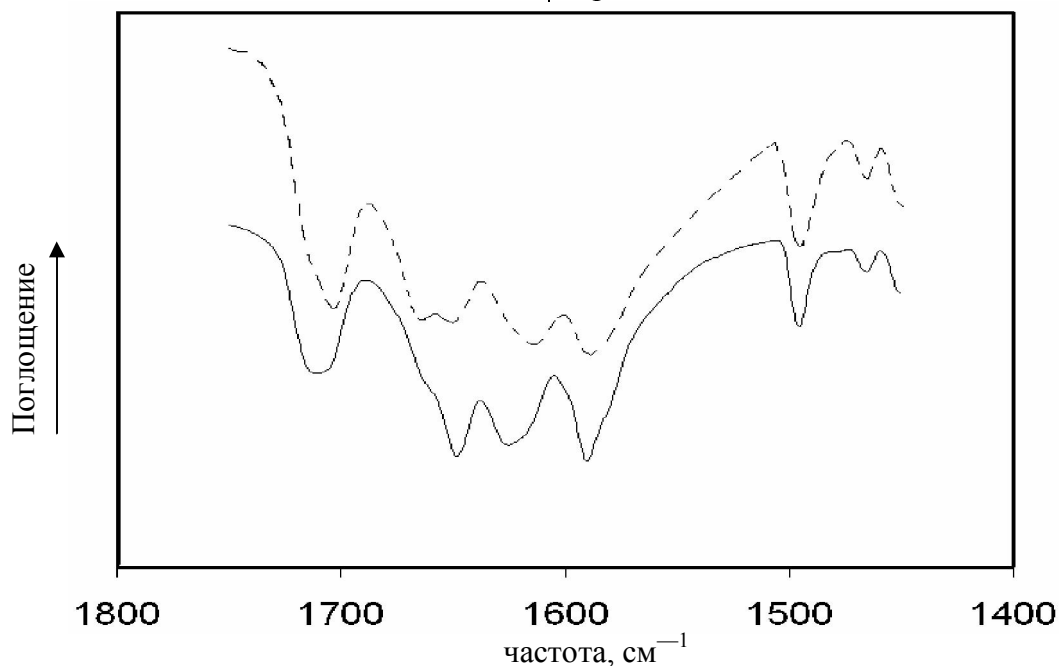


Рис. 2. ИК-спектры полиморфных модификаций 2-(дифенилацетил)индандиона-1,3

————— Модификация Б
 - - - - - Модификация А

Таблица 1. Наблюдаемые полосы на ИК-спектрах полиморфных модификаций 2-(дифенилацетил)индандиона-1,3 (см⁻¹)

Модификация А	Модификация Б
1703	1710
1664 1651	1648
1614	1626
1589	1590
1495	1496
1466	1466

Полученные данные свидетельствуют об образовании двух различных полиморфных форм изученного соединения. Проведенное нами структурное изучение модификации А [2,5] показало отсутствие образования

молекулярных комплексов со спиртом в присутствии хлороформа, что и позволяет трактовать различия в ИК- спектрах, особенно в области валентных колебаний $\nu(\text{C-O})$ карбонильных групп, как проявление полиморфизма.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Витол В. Н., Ванаг Г. Я. // Изв. АН ЛатвССР. 1955. № 9. С. 111-113.
2. Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. Биохимия человека. М.: Мир, 1993. Т.2. С. 330.
3. Burger A., Ramberger R. // Mikrochimica Acta. 1979. II. S. 273-316.
4. Валика В. В., Бабилов Ф. В., Андроник И. Я. В кн. «Наука фармац. практ.» Кишинев, 1984, С. 27-28.
5. Бабилов Ф. В. // Фарм. ж. 1988. № 1. С. 51-4.
6. Kuhnert-Brandstaetter M., Wurian I., Geiler M. // Sci. Pharm. 1982. V. 52. № 3. P.208-216.
7. Bouche R., Draguet-Brughmans N. // J. Pharm. Belg. 1977. 32. №. 1. P. 23-51.
8. Haleblan J., Mc Crone W. // J. Pharm. Sci. 1969. V. 58. № 8. P. 911-928.
9. Магомедова Н. С., Шифрина Р. Р., Бельский В. К. // Ж. физ. хим. 1985. Т. 59. №. 2. С. 365-370.
10. Зелмен В. Н., Дубур Д., Аренс А. // Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим. 1973. № 6. С. 741-746.
11. Шагун В. А., Сидоркин В. Ф., Усов В. А., и др. // Изв. АН СССР Сер. хим. 1981. № 8. С. 1747-1751.
12. Лиепиньш Э. Э., Петрова М. В., Паулиньш Я. Я., Гудриенце Э. Ю. // ДАН СССР. Т. 300. 1988. С. 893-896.
13. Усова Т. Л., Корчевин Н. А., Усов В. А., Воронков М. Г. // Ж. орг. химии. 1980. Т. 16. № 8. С. 1789-1790.
14. Антипин М. Ю., Петрова М. В., Паулиньш Я. Я., и др. // Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим. 1989. № 1. С. 102-107.
15. Korp J. D., Bernal I., Lemke T. L. // Acta Cryst. Sect. B. 1980. V. 36B. P. 428-434.
16. Магомедова Н. С., Звонкова З. В., Гейта Л. С., и др. // Журн. структ. химии. 1980. Т. 21. № 1. С. 131-136.