ЖУРНАЛ ФИЗИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2023, том 97, № 6, с. 904–912

БИОФИЗИЧЕСКАЯ ХИМИЯ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ

УДК 548.33:548.71:548.75:632.958.31:632.95.024

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ И ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПОЛИМОРФНЫХ МОДИФИКАЦИЙ РОДЕНТИЦИДНОЙ СУБСТАНЦИИ “ХЛОРОФАЦИНОН”

© 2023 г. А. Н. Кочетов[a,*], Л. А. Носикова[a], З. А. Кудряшова[a], В. В. Чернышев[a,b], В. А. Тафеенко[b], А. Ю. Цивадзе[a,c]

[a] *Институт физической химии и электрохимии РАН, Москва 119991, Россия*

[b] *Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва 119991, Россия*

[c] *РТУ-МИРЭА Российский технологический университет Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, Москва 119571, Россия*

**e-mail: kochchem@mail.ru*

Поступила в редакцию 14.12.2022 г.
После доработки 14.12.2022 г.
Принята к публикации 12.01.2023 г.

Приведены результаты изучения полиморфизма родентицидной субстанции 2-[(4-хлорфенил)фенилацетил]-1Н-инден-1,3(2Н)-дион “хлорофацинон”, обладающей антикоагулянтным механизмом действия. Установлены способы получения двух новых полиморфных форм **III** и **IV**, для которых приведены данные физико-химических исследований (ИК, РФА, РСА) и сведения о биологической активности (токсичности) полиморфов. Обе формы кристаллизуются в моноклинной сингонии с пространственной группой $P\,2_1/c$ и следующими значениями параметров кристаллографических ячеек – $a = 16.698(1)$ Å, $b = 5.632(1)$ Å, $c = 20.253(2)$ Å, $\beta = 109.65(1)°$ для **III** и $a = 9.853(1)$ Å, $b = 9.041(1)$ Å, $c = 20.474(1)$ Å, $\beta = 97.322(3)°$ для **IV**. Наибольшей биологической активностью обладает полиморфная форма **IV** с параметром токсичности DL_{50} (серые крысы) 0.47 мг/кг против 2.74 мг/кг для менее активной формы **III**. Предложен метод идентификации наиболее активной модификации (**IV**) методом ИК-спектроскопии.

Ключевые слова: хлорофацинон, родентицид, РФА, РСА, ИК, полиморфизм, токсичность, DL_{50}, 2-[(4-хлорфенил)фенилацетил]-1Н-инден-1,3(2Н)-дион

DOI: 10.31857/S0044453723060109, **EDN:** JHZPAB

ВВЕДЕНИЕ

Антикоагулянтные родентициды прочно вошли в арсенал средств для борьбы с грызунами, имеющими сельскохозяйственное и медико-санитарное значения [1–3]. Различные виды отравленных приманок на основе производных индандиона-1,3 используются в практике с начала пятидесятых годов прошлого века [4, 5]. За это время большое число представителей данной группы соединений были исследованы на предмет биологической активности и, в частности, антикоагулянтной активности [6–10]. Одной из таких субстанций является 2-[(4-хлорфенил)фенилацетил]-1Н-инден-1,3(2Н)-дион (хлорофацинон, хлорфацинон). Он изначально синтезировался в качестве родентицидной субстанции, в отличие от своего гомолога 2-(дифенилацетил)-1Н-инден-1,3(2Н)-диона (дифенацин) [11], который рассматривается и как лекарственное средство для профилактики и лечения тромбоэмболий, и как активная субстанция для борьбы с грызунами.

Как и большинство органических соединений хлорофацинон имеет склонность к полиморфизму. Однако, работ, исследующих полиморфизм и взаимосвязь структуры с биоактивностью крайне мало. За последние десятилетия в единственной работе была сделана попытка изучить полиморфизм двух модификаций хлорофацинона [12] с использованием современных методов, а результаты были использованы для моделирования биологической активности новых производных индандиона-1,3. Стоит отметить, что при внимательном рассмотрении представленных авторами работы [12] данных и сопоставление их с полученными в настоящей работе, выявило несоответствие результатов.

В патентной литературе приведены способы получения модификаций хлорофацинона в виде маслянистого продукта [13], а также кристал-

Таблица 1. Кристаллографические данные для полиморфных форм хлорофационона

Параметр	Растворитель(и)			
	1,4-D/$(Me)_2CO$/ C_6H_{12}/CH_3NO_2	$EtOH + CHCl_3^*$ (**III**)	Et_2O^* (**IV**)	CH_3CN^{**} (**I**)
Пр. гр., Z	$P2_1/c$, 4	$P2_1/c$, 4	$P2_1/c$, 4	$P2_1/c$, 4
a, Å	16.68–16.73	16.698(1)	9.8525(4)	9.874(4)
b, Å	5.62–5.65	5.632(1)	9.0413(4)	9.049(4)
c, Å	20.12–20.43	20.253(2)	20.474(1)	20.522(9)
β, град	109.14–110.24	109.65(1)	97.322(1)	97.35(3)
V, Å^3	1786–1810	1794	1809	1818

***** Данные РСА для енольных форм **III** и **IV.**

****** Данные РСА работы [12] для кето-конфигурации.

лов из уксусной кислоты ($T_{пл}$ = 139–140°C) [14], спирта или ацетона ($T_{пл}$ = 138°C) [15]. Значительно позже были описаны улучшенные способы синтеза хлорофацинона, в которых акцент смещен на осуществление технологического процесса и достижения высоких показателей выхода в промышленных масштабах, а не выделение чистого однофазного целевого компонента и описание его характеристик. Например, показан способ кристаллизации хлорофацинона упариванием из раствора хлороформа [16] или выделением из воды с последующей сушкой в вакууме [17].

Между тем, как описано в [12], кристаллизация коммерческих субстанций хлорофацинона в различных растворителях может приводить, как минимум, к двум полиморфным формам, но данные рентгеноструктурного анализа для одной из них, а также сравнительные характеристики их биологической активности не приводятся. Указывается, что в технических субстанциях фиксируется смесь полиморфных форм. Перекристаллизацией коммерческих продуктов из ацетонитрила и гексана возможно выделение полиморфной формы **I**, в то время, как выделение из этанола, бензола, и толуола приводит к форме **II**. Перекристаллизация из этилацетата приводит к смеси форм **I** и **II**, существующих в различных габитусах (призматический и игольчатый типы соответственно). Сведения относительно кристаллической структуры полиморфной формы **I** приведены в табл. 1. Полиморфная модификация **I** находится в *кето*-форме, что подтверждается данными структурного анализа монокристаллического образца [12], а кристаллографических параметров модификации **II** не представлено. Исходя из приведенных в работе результатов сложно рассматривать $T_{пл}$ как значимый фактор идентичности определенной полиморфной формы, поскольку было продемонстрировано наличие нескольких модификаций одновременно, а для индивидуальных форм методом ДСК были показаны минимальные отличия в определяемом значении $T_{пл}$ (менее 0.5°C) [12]. Тем не менее данная работа была пионерской в попытке выделения отдельных модификаций хлорофацинона и описании его как темплата при поиске новых биологически активных производных.

Мы повторили попытку выделить и охарактеризовать полиморфные формы хлорофацинона из коммерческого продукта, а также установить их биологическую эффективность и предложить доступные методы идентификации активного полиморфа.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Методы исследования и материалы

В работе была использована техническая субстанция хлорофацинон (CAS Number [3691-35-8]) китайского производителя. 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, как методом изотермического выпаривания растворителя, так и перекристаллизацией были получены две кристаллические (**III**, **IV**) и медообразная (**V**) фазы, подвергавшиеся дальнейшим исследованиям физико-химическими методами (ИКС и РФА).

Рентгенофазовый анализ (РФА) образцов проводили на дифрактометре Bruker D8 Advance

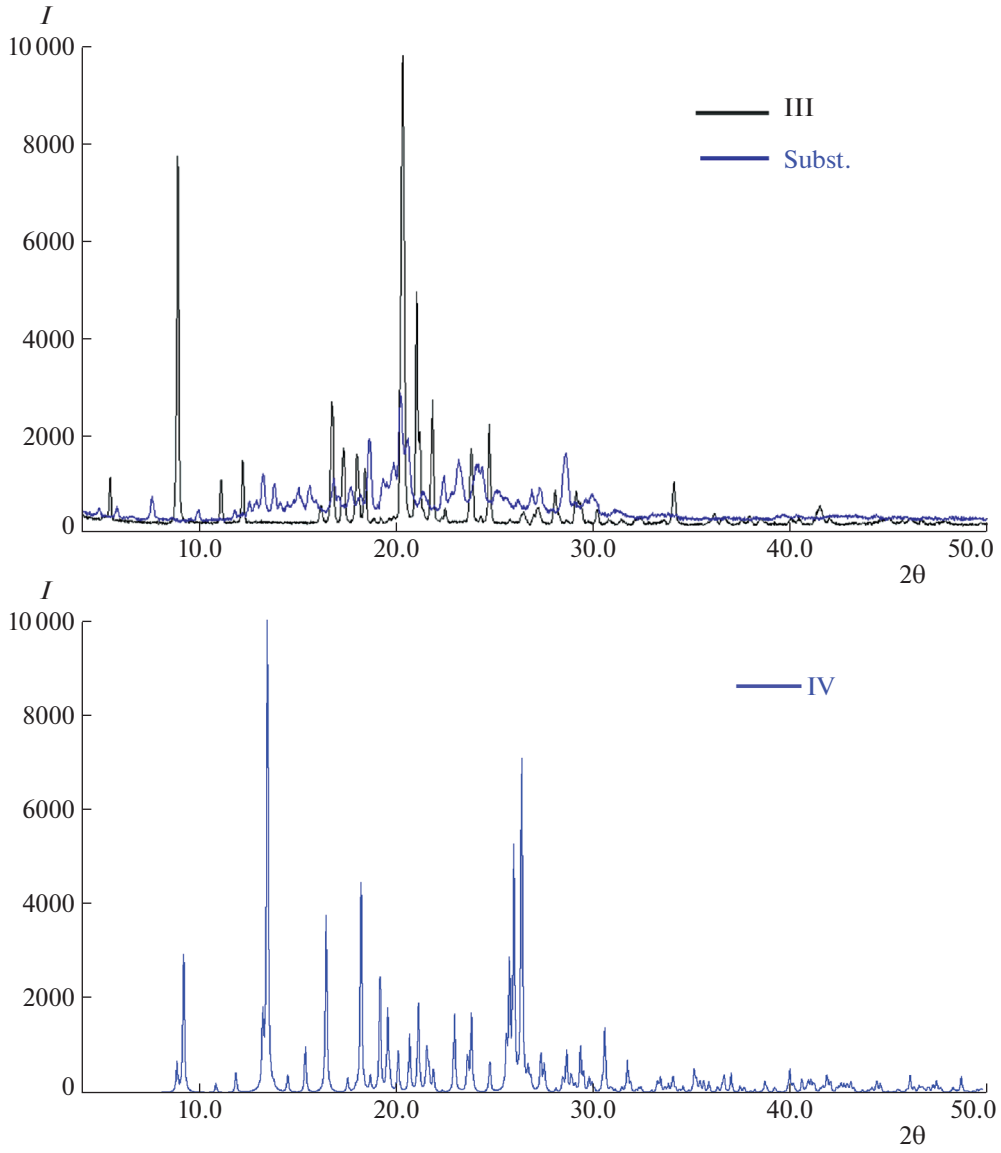


Рис. 1. Рентгенограммы технической субстанции (Subst.) и очищенных полиморфных форм **III** и **IV**, полученные методами РФА и РСА соответственно.

(CuK_α-излучение) в диапазоне углов 5–60 град. 2θ с шагом 0.020 2θ и выдержке не менее 0.3 с/шаг (рис. 1). Дифрактограммы индицировали с использованием базы данных PDF2 (2012).

Анализ дифрактограммы для поликристаллов моноклинной модификации **III**, эталонная фракция которой выделена из смеси этанола и хлороформа [18] показал, что модификация **III** имеет следующие параметры: пр. гр. $P2_1/c$, $a = 16.70(2)$ Å, $b = 5.62(3)$ Å, $c = 20.2(1)$ Å, $\beta = 109.4(8)°$, $Z = 4$. При повторной кристаллизации из других сольвосистем были выделены кристаллические модификации с близкими к **III** параметрами (табл. 1).

ИК-спектры хлорофацинона для технического сырья и форм, полученных из разных растворителей, в виде таблеток в KBr (табл. 2) были записаны при комнатной температуре с использованием ИК-фурье-спектрометра Bruker EQUINOX 55 в диапазоне от 4000 до 400 $см^{-1}$. При кристаллизации из смеси диэтилового эфира с этиловым спиртом получена модификация **IV** [19].

Рентгеноструктурные исследования монокристаллов (**III** и **IV**) проведены на дифрактометре “StadiVari Pilatus 100K” фирмы “STOE”, CuK_α-излучение (**III**), от генератора $GeniX^{3D}$ Cu HF с микрофокусной рентгеновской трубкой и многослойным тонкопленочным эллипсоидальным монохроматором FOX3D HF фирмы Xenocs (Франция), и MoK_α-излучение (**IV**), плоский гра-

Таблица 2. ИК(KBr)-спектры для выделенных форм хлорофацинона, $см^{-1}$

Технический продукт	1.4-D	$(Me)_2CO$	C_6H_{12}	EtOH + $CHCl_3$ (**III**)	$CHCl_3$ (**V**)	Et_2O (**IV**)
1711	1711	1711	1711	1710	1709	1706
1646	1646	1647	1646	1647	1657	1653
1619	1619	1617	1618	1618	1610	1616
1592	1592	1593	1592	1592	1591	1590
		1574				1572
1490	1490	1490	1490	1490	1490	1490
1451	1451	1465	1465	1465	1466	1465
		1451	1451	1450	1451	1450
1407	1407	1408	1408	1407	1383	1410
1386	1386	1388	1388	1390		1384
		1352	1352			

фитовый монохроматор, монокапиллярный коллиматор.

Сбор данных, определение и уточнение параметров элементарных ячеек, обработка дифракционных данных проведены посредством пакета программ “STOE X-Area”. Для кристалла **III** интенсивности рефлексов на фреймах, полученных с двумерного детектора, масштабировались с помощью программы LANA, входящей в пакет X-Area. Алгоритм включенный в программу LANA минимизирует разности интенсивностей симметрически эквивалентных рефлексов (метод multi-scan). Для соединения **IV**, отснятого на более жестком излучении поправки на поглощение не вводились.

Структуры решены прямым методом, реализованным в комплексе программ SHELXS-97 [20]. Уточнение позиционных и тепловых параметров не водородных атомов проведено в полноматричном анизотропном приближении. Атомы водорода при окси-группах локализованы из разностного синтеза Фурье и уточнялись свободно в изотропном приближении. Положения атомов водорода при атомах углерода – расчетные, уточненные по методу “наездника” или найдены из синтезов Фурье и уточнялись свободно. Основные кристаллографические параметры приведены в табл. 3. Более подробную информацию о геометрии молекул в кристалле можно получить, используя файлы, депонированные в Кембриджской базе структурных данных. CCDC номер 2211042 (**III**) и 2211043 (**IV**), www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif. Графика осуществлена с помощью программы DIAMOND [21].

Эффективность кристаллических модификаций хлорофацинона проверена в токсикологическом эксперименте на самцах лабораторной культуры крыс *Rattus norvegicus* (Berk.), после трех недель карантина при внутрижелудочном введении полиморфов в виде суспензии в рафинированном подсолнечном масле. Расчет величины среднесмертельной дозы производился методом пробит-анализа Litchfield-Wilcoxon в модификации Прозоровского [22].

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Скрининг условий выделения кристаллических форм хлорофацинона из органических растворителей привел к несколько отличным, от представленных в литературе [12], результатам (табл. 2). Так условия получения модификации **IV** с близкими к приведенным в литературе значениями параметров для **I** [12] не подтвердились, наоборот, модификация **IV** была наиболее трудозатратной, с более узким окном возможностей выделения. При скрининге условий кристаллизации как из индивидуальных растворителей, так и из различных смесей на основе нескольких сольвентов были выделены две кристаллические фазы **III** и **IV**, идентифицированные методами ИК-спектроскопии и РФА, а так же медообразная фракция **V**, устойчивая длительное время (несколько месяцев).

Данные ИКС для большинства образцов изменялись в узком диапазоне, тем не менее, сохраняя общую картину для всех полученных фаз (табл. 2). Последнее обстоятельство позволило рекомендовать к токсикологическому исследованию и медообразную фазу **V**, полученную из хлороформа.

Изначально предполагали, что фаза **V** является сольватированной формой, образование которой легко объяснялось бы в случае ее выделения из смеси ДМФА с хлороформом. Но варьирование условий кристаллизации и растворителя не изменило модификацию, и при выделении из чистого хлороформа был получен идентичный образец, что исключает образование межмолекулярных связей с ДМФА. Ранее отмечалось, что хлороформ способен за счет образования мостиковых парных контактов C–H···O менять более термо-

Таблица 3. Кристаллографические параметры и параметры расшифровки и уточнения $C_{23}H_{15}ClO_3$

Эмпирическая формула	**III**	**IV**
T, K	296(2)	296(2)
Пр. гр., Z	$P2_1/c$, 4	$P2_1/c$, 4
a, Å	16.698(1)	9.8525(4)
b, Å	5.6325(4)	9.0413(4)
c, Å	20.253(2)	20.4737(8)
β, град	109.65(1)	97.322(1)
V, Å^3	1793.9(3)	1808.91(13)
ρ (выч), г/см^3	1.388	1.376
F(000)	776	776
μ(MoK_α), мм$^{-1}$	2.058*	0.232
Тип/область сканирования по θ, град.	ω/4.18–63.41	ω/2.46–30.50
Интервалы индексов отражений	$-19 \le h \le 19$, $-2 \le k \le 6$, $-24 \le l \le 22$	$-13 \ge h \le 14$, $-12 \le k \le 12$, $-29 \le l \le 29$
Общее число отражений	11676	21402
Число независимых отражений	3112	5494
Число отражений, $I > 2\sigma(I)$	1055	3264
R_1 ($I > 2\sigma(I)$)	0.0582, $wR_2 = 0.1900$	0.0522, $wR_2 = 0.1121$
wR_2 (по всем рефлексам)	0.1260, $wR_2 = 0.1893$	0.1003, $wR_2 = 0.1316$
GOOF	0.823	1.000
Остаточная электронная плотность min/max, e Å^{-3}.	0.674/–0.304	0.286/–0.272

* μ(CuK_α), мм$^{-1}$.

динамически выгодную *транс*-конфигурацию на *цис*-ориентацию депротонированного лиганда в координационных соединениях металлов (2+) с ацилпроизводными индандиона-1.3 [23]. Возможно, последнее предположение находит в том или ином виде реализацию и при выделении хлорофацинона из смесей сольвентов на основе хлороформа.

Кристаллические фазы **III** и **IV** не содержат сольватированных молекул растворителей, но при этом тонкая структура их ИК-спектров различается (табл. 3), что отмечалось и для полиморфных форм родственного дифенацина [24].

Общий вид ИК-спектров **III** и **IV** в диапазоне 1750–1470 см$^{-1}$, где представлены максимально интенсивные полосы поглощения валентных колебаний карбонильных групп представлен на рис. 3. Полная идентификация всех полос в спектрах поглощения хлорофацинона не являлась основной задачей нашего исследования. Для максимально точной интерпретации полос поглощения необходимо дополнить имеющиеся данные, сведениями, полученными методом спектроскопии комбинационного рассеивания и проверить предположения моделированием при помощи расчетных программ на основе неэмпирических, полуэмпирических подходов или методов теории функционала плотности (DFT). Однако, перераспределение интенсивностей между сигналами в ИК-спектрах хлорофацинона и сдвиги частот поглощения в области валентных колебаний ν(C–O) могут являться индикаторами наборов межмолекулярных взаимодействий D–H···A (например, C–H···O).

Ранее, несколькими группами авторов с помощью спектральных, рентгеновских и квантовохимических методов доказывалось преобладание для 2-ацилпроизводных индандиона-1,3 именно енольной формы [25–32]. В исключительных случаях кристаллизуются сразу обе формы в одной ячейке [33]. В связи с этим результат работы [12] выглядит пародоксально.

В свою очередь в работе [12] модификация **I** описывается именно в виде кето-форм. Мы выделили и охарактеризовали монокристаллы полиморфной формы **III**, которая имеет минимальные отличия кристаллографических параметров от формы **I**, рассмотренной в работе [12] и попытались разобраться есть ли отличия в жестком индандионатном остове, приводящем к реализации кето- или енольной формы. Приведенные в табл. 4 сведения по геометрическим параметрам (расстояниям и углам между атомами) фрагмента

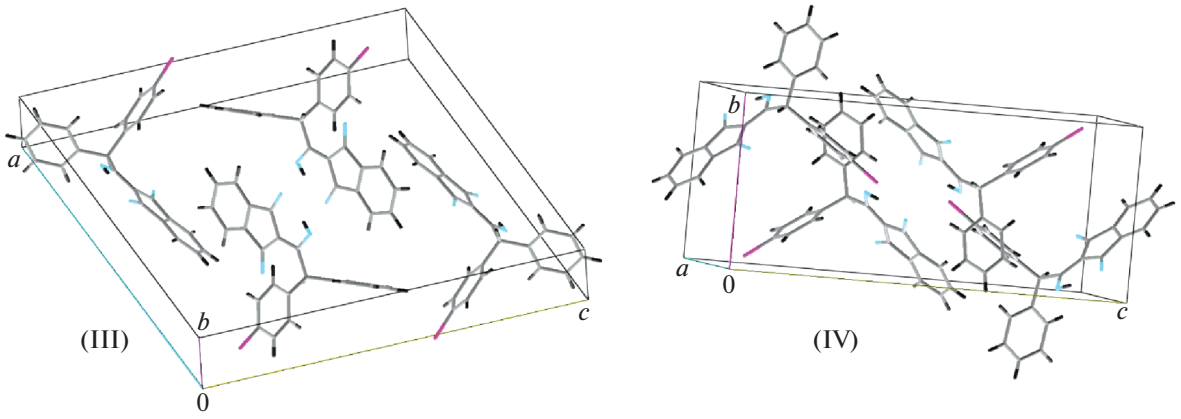


Рис. 2. Элементарные ячейки моноклинной модификации полиморфных форм хлорофацинона **III** и **IV**.

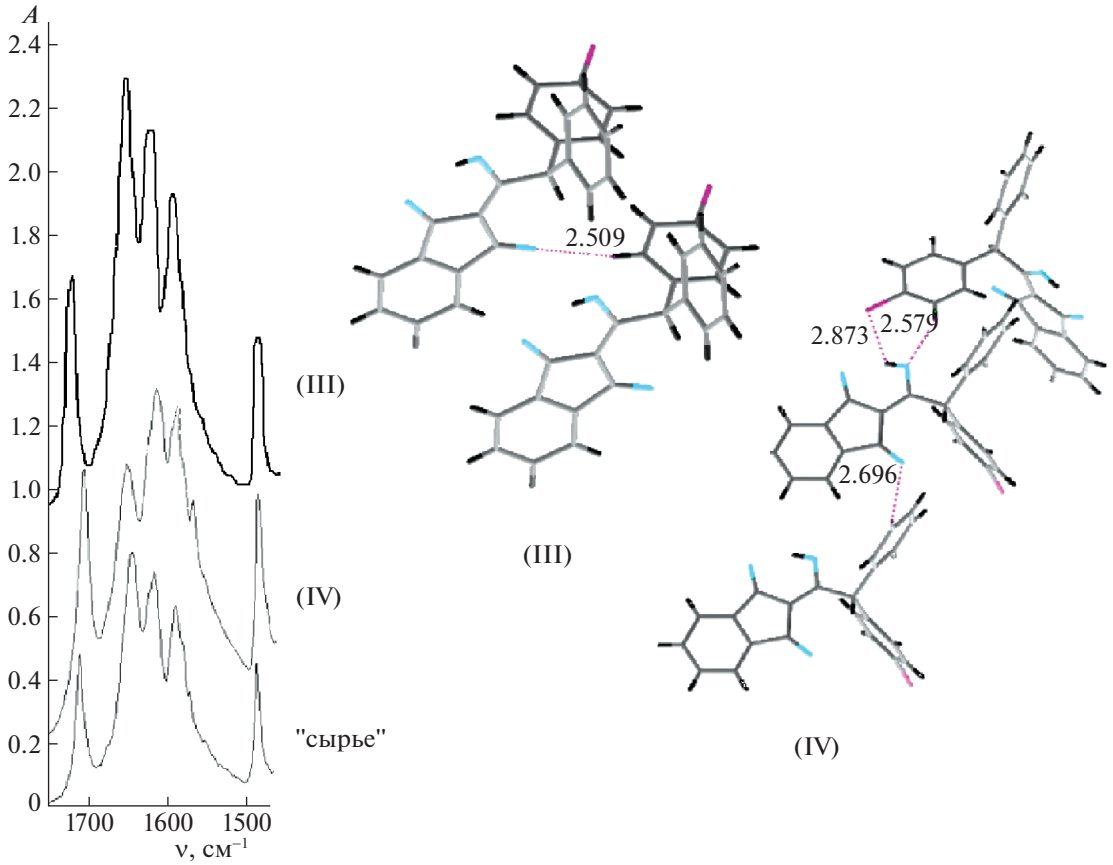
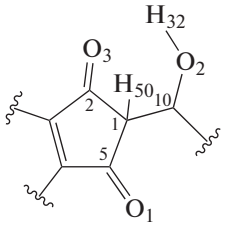


Рис. 3. Фрагмент ИК-спектров технической субстанции хлорофацинон и очищенных индивидуальных полиморфных форм **III** и **IV**. Дополнительные контакты атомов кислорода, влияющие на смещение полос валентных колебаний ν(C–O).

молекулы хлорофацинона



демонстрируют очень близкую геометрию расположения всех неводородных атомов. Разница в значениях межатомных расстояний и углов не превышает 0.008 Å и 0.8° соответственно. Скорее всего в работе [12] атом водорода H(50) был “посажен” к атому C(1) в процессе уточнения структуры, на что указывают углы в 90° относительно плоскости всего индандионатного фрагмента (табл. 4), и дальнейшее уточнение структуры было проведено именно в такой конфигурации. К сожалению, авторы работы [12] в дальнейшем

Таблица 4. Геометрические параметры кето- и енольной форм по данным РСА для части плоского индандионатного фрагмента с ВМВС для полиморфных форм **I**, **III** и **IV**

Длина, Å	**I** [12]	**III**	**IV**	Угол, град	**I** [12]	**III**	**IV**
O(3)–C(2)	1.239	1.245	1.232	O(3)–C(2)–C(1)	125.1	124.9	125.6
C(2)–C(1)	1.461	1.462	1.459	C(2)–C(1)–C(10)	121.8	122.2	121.1
C(1)–C(5)	1.477	1.460	1.474	C(2)–C(1)–C(5)	108.5	107.7	108.8
O(2)–C(5)	1.214	1.223	1.216	C(1)–C(5)–O(2)	128.9	128.5	128.8
C(1)–C(10)	1.363	1.355	1.364	C(2)–C(1)–C(10)	121.8	122.2	121.2
O(1)–C(10)	1.328	1.331	1.321	C(1)–C(10)–O(1)	119.6	121.7	120.4
O(1)–H(32)	–	0.690	0.839	C(10)–O(1)–H(32)	–	102.0	108.1
O(3)–H(32)	–	2.007	1.853	O(1)–H(32)–O(3)	–	158.2	150.6
O(3)–O(1)	2.609	2.659	2.617	C(2)–C(1)–H(50)	90.1	–	–
C(1)–H(50)	0.980	–	–	H(50)–C(1)–C(10)	90.0	–	–

использовали эти не совсем корректные данные для моделирования родственных структур и предсказания их потенциальной биологической активности.

При изучении монокристалла **III** образование кето-формы не подтвердилось (табл. 4). Отсутствие в области 1750–1720 $см^{-1}$ групп сигналов на спектрах для **III** (**IV**), характерной для ν(C=O) индандионатного фрагмента [34], а также их низкочастотный сдвиг до значений 1710–1660 $см^{-1}$ подтверждает реализацию внутримолекулярной водородной связи (ВМВС) с реализацией “енольной” формы. Таким образом, предположение о проявлении полиморфизма за счет реализации либо кето-, либо енольного таутомеров в каждом конкретном случае оказалась несостоятельным. В случае **III** (ν(C=O) 1711 и 1646 $см^{-1}$), различия в параметрах ВМВС относительно **IV** (ν(C=O) 1706 и 1653 $см^{-1}$), что указывает на изменение характера межмолекулярных взаимодействий O–H···O в **IV**, однако это не приводит к минимизации объема ячейки (увеличению плотности **IV** по сравнению с **III**), в соответствии с данными рентгеноструктурного анализа монокристаллов **III** и **IV**.

Разница между **III** и **IV** (рис. 2) заключается в образовании псевдоцепочечного (**III**) или псевдодимерного упаковочных (**IV**) мотивов, обусловленных реализацией индивидуального набора межмолекулярных контактов, которые образуют конечную упаковку. В случае **IV** соседние молекулы располагаются друг над другом по типу “голова к хвосту” со смещением плоскостей индандионатных фрагментов (стэкинг C–H···π PD-типа [35]) с кратчайшим расстоянием 3.38 Å между плоскостями. Пара “псевдодимеров” связывается между соседними за счет реализации набора нескольких стэкинг-взаимодействий C–H···π Т-типа между ароматическими системами 2-дифенилацильного заместителя с индандионатными фрагментами. Аналогичный тип упаковки ранее был обнаружен для родственного производного – дифенацина, однако кратчайшее расстояние между плоскостями индандионатных фрагментов (стэкинг C–H···π PD-типа) было несколько больше – 3.54 Å [36]. Упаковка в **IV** реализуется (табл. 5) за счет более разнообразной комбинации нескольких D–H···A контактов и стэкинг взаимодействия C–H···π (Т-типа), однако это не приводит к более плотной упаковке по сравнению с **III**. Тем не менее, эти контакты, очевидно, приводят к усложнению спектра ИК (перераспределению интенсивностей между сигналами, добавлением плеча при 1602 $см^{-1}$, появление полосы при 1572 $см^{-1}$) и низкочастотному сдвигу полосы валентных колебаний ν(C=O) на 5 $см^{-1}$ с 1711 (**III**) до 1706 $см^{-1}$ (**IV**).

Нами были проведены серии экспериментов по установлению активности выделенных форм **III**, **IV** и **V** *in vivo* на лабораторных животных. Маслообразная фракция **V** – практически сразу продемонстрировала минимальные значения эффективности (DL_{50} > 10.0 мг/кг) и была исключена из скрининга, тогда как формы **III** и **IV** исследовались параллельно. В литературе приводится целый набор различных сведений относительно величины острой токсичности DL_{50} хлорофацинона: 3.15 мг/кг [37], 5.5–6.2 мг/кг [38], 6.3 мг/кг [39] и 2–15 мг/кг [40]. В некоторых случаях приводятся значения, которые не были получены авторами, а берутся или из литературных источников (2.10 мг/кг [12]) или вовсе носят декларативный характер (2.0 мг/кг [41]). Столь большой разброс в значениях (в том числе и у одних и тех же авторов [37, 38]), по-видимому, связан или с техникой эксперимента или ошибками разной природы (не

Таблица 5. Геометрические параметры контактов D–H···A в кристаллах полиморфных форм **III** и **IV** (*d*, Å) и валентные углы (ω, град)

Соединение	Контакт D–H···A	*d*(D–H)	*d*(H···A)	*d*(D···A)	ω(D–H–A)
IV	C(20)–H(20)···O(1)#1*	0.93	2.58	3.418(2)	150.2
	O(1)–H(32)···Cl(1)#2*	0.84(3)	2.87(2)	3.364(2)	119(2)
	O(1)–H(32)···O(3)	0.84(3)	1.86(3)	2.614(2)	148(2)
	C(11)–H(11)···O(2)	0.98(2)	2.42(2)	3.118(2)	127.3(2)
III	C(11)–H(11)···O(2)	0.88	2.53	3.112(7)	123.9
	O(1)–H(23)···O(3)	0.69(5)	2.00(5)	2.659(7)	158.(5)

* Для **IV** преобразования симметрии: #1 $-x + 1, y-1/2, -z + 1/2$, #2 $-x + 1, y + 1/2, -z + 1/2$.

указывается пол, способ разведения дозы при пероральном введении, число шагов при пробит-анализе при построении "кривых летальности"). Разумеется, разброс значений DL_{50} при корректном токсикологическом эксперименте может быть обусловлен как примесями, так и различными полиморфными модификациями исследуемых субстанций. По этой причине опираться на источники, в которых или вовсе не приводятся данные физико-химического анализа или приводятся данные по одному методу (например, только $T_{пл}$, данные элементного анализа, данные ИКС) или малоинформативные данные по нескольким методам (например, $T_{пл}$ и ИКС) для биологически активных соединений достаточно рискованно. Вместе с тем, при построении любых корреляционных моделей учет возможной разности в биологической активности полиморфов игнорируется полностью, а некоторые модели не учитывают и фактор оптической изомерии. В нашем случае для получения кристаллических фаз хлорофацинона использовался рацемат. Однако, кристаллизация данного производного исключительно в центросимметричной пространственной группе с большой степенью вероятности позволяет исключить разделение энантиомеров, тогда как разница в эффективности, скорее всего, обусловлена различием в растворимости полиморфных модификаций, наименее "рыхлая" из которых и оказалась значительно эффективнее в лабораторном эксперименте. Можно было бы предположить, что еще более активная "рыхлая" структура возможна при реализации псевдодимерной структуры по типу "голова к голове" со смещением плоскостей индандионатных фрагментов (стэкинг взаимодействие C–H···π Т-типа), однако подобного рода образцы в ходе проведения многочисленных экспериментов получены не были.

Выделенные и охарактеризованные полиморфные формы **III** и **IV** в ходе токсикологических экспериментов осуществляемых параллельно и с постепенным снижением вводимой дозы продемонстрировали достоверную и существенную разницу в расчетной величине DL_{50} (0.47 ± ± 0.06 мг/кг по 7 концентрациям (**IV**) и 2.74 ± ± 0.83 мг/кг по 5 концентрациям (**III**)). Таким образом, имеется возможность за счет использования более активной модификации **IV** существенно снизить дозировку хлорофацинона в отравленных приманках.

Помимо установления методом ВЭЖХ содержания хлорофацинона в техническом продукте, поступаемом от производителя субстанции на предприятие, где осуществляется изготовление готовых приманок, в рамках процедуры оценки поставщиков [3, 42–45] может быть рассмотрена и возможность внедрения методов, направленных на идентификацию полиморфов в сырье. Данная процедура может быть осуществлена с использованием методов РФА и ИК-спектроскопии. В последнем случае мониторинг технического продукта хлорофацинон возможно осуществлять как по смещению полосы валентных колебаний ν(C=O) (вплотную до значения 1706 $см^{-1}$), так и по характерному перераспределению интенсивностей между сигналами в области 1750–1470 $см^{-1}$ (рис. 3). Таким образом, смещение полосы ν(C=O) внутри диапазона 1711–1706 $см^{-1}$ в сторону 1706 $см^{-1}$ будет маркером содержания **IV** в техническом продукте. Использованная нами в качестве стартовой техническая субстанция представляет собой фактически форму **III** как по величине ν(C=O) равной 1711 $см^{-1}$, так и по перераспределению интенсивностей между полосами поглощения в спектре. Более дорогой альтернативой методу ИКС для мониторинга хлорофацинона, служит РФА, однако техника эксперимента и стоимость оборудования не позволяют рекомендовать данный подход для рутинных измерений, партий субстанции в условиях производственных лабораторий. В последнем случае, покупка ИК-спектрометра с разрешением не менее 1 $см^{-1}$ реальна и может привести к получению испытателями быстрого метода мониторинга максимально эффективной полиморфной

формы **IV** без оглядки на возможную аморфность или консистентность технического продукта.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рынок родентицидов в России. Книга 1. Сборник информационных, нормативных и методических материалов. Составители: Мелков В.К., Румянцева Л.Н., Колков В.Ф., Воронцова В.Л. М.: Проект, 2003. 328 с.
2. *Рыльников В.А.* // Дезинфекционное дело. 2008. № 2. С. 57.
3. *Носикова Л.А., Кочетов А.Н.* // Пест-Менеджмент. 2015. № 4. С. 42.
4. *Назаров В.Ю., Дацкевич А.М., Кабай Л.И.* // Дезинфекционное дело. 2011. № 3. С. 26.
5. *Кочетов А.Н., Кузьмина Л.Г., Шестаков К.А.* // Там же. 2009. № 2. С. 68.
6. *Saundrs J.P., Heisey S.R., Goldstone A.D., Bay E.C.* // J. Agric. Food Chem. 1955. V. 3. P. 762.
7. *Shapiro S.L., Geiger R., Freedmsn L.* // J. Org. Chem. 1960. V. 25. P. 1860–1865.
8. *Lund M.* // J. Hyg., Camb. 1971. V. 69. P. 69.
9. *Каракотов С.Д., Шапилова В.В., Чимишкян А.Л., Козенашева Л.Я.* // Изв. вузов. Хим. и хим. технология. 2004. Т. 47. № 8. С. 3.
10. *Каракотов С.Д.* // Агро XXI. 2006. № 1–3. С. 32.
11. *Конюхов С.Т.* // Вопросы мед. химии. 1964. Т. 10. № 2. С. 192.
12. *Dolmella A., Gatto S., Girardi E., Bandoli G.* // J. of Molecular Structure. 1999. V. 513. P. 177.
13. AC 180177 C07 C49/665, опубл. 21.03.1966.
14. AC 180178 C07 C49/665, опубл. 21.03.1966.
15. US Pat. 3153612 Cl. 514–681, опубл. 20.10.1964.
16. Патент RU 2218322 C07, опубл. 10.12.2003.
17. Патент RU 2224739 C07, опубл. 27.02.2004.
18. Патент RU 2748131 C07, опубл. 19.05.2021.
19. Патент RU 2748259 C07, опубл. 21.05.2021.
20. *Sheldrick G.M.* // Acta Cryst. 2008. A64. P. 112.
21. *Brandenburg K.* DIAMOND, Release 2.1d; Crystal Impact GbR: Bonn, Germany, 2000.
22. *Прозоровский В.Б.* // Фармакология и токсикология. 1962. № 1. С. 115.
23. *Палкина К.К., Кочетов А.Н.* // Журн. неорган. химии. 2010. Т. 55. № 6. С. 953.
24. *Кочетов А.Н., Аликберова Л.Ю., Савинкина Е.В., Кравченко В.В.* // Тонкие химические технологии. 2006. Т. 1. № 1. С. 60.
25. *Paul B.K., Guchhait N.* // Computational and Theoretical Chemistry. 2013. V. 1012. P. 20.
26. *Ahmedova A., Pavlović G., Zhiryakova D. et al.* // J. of Mol. Struct. 2010. V. 981. P. 10.
27. *Ahmedova A., Marinova P., Ciattini S. et al.*// Struct. Chem. 2009. V. 20. P. 101.
28. *Angelova S., Enchev V., Kostova K. et al.* // J. Phys. Chem. 2007. V. 111 (A). P. 9901.
29. *Chen Y.-S., Kuo P.-Y., Shie T.-L., Yang D.-Y.* // Tetrahedron. 2006. V. 62. P. 9410.
30. *Gromak V.V., Avakyan V.G., Pashkovskii F.S. et all.* // J. Appl. Spectr. 2003. V. 70. № 1. P. 14.
31. *Enchev V., Bakalova S., Ivanova G., Stoyanov N.* // Chem. Phys. Lett. 1999. V. 314. P. 234.
32. *Kurth M.J., Bruins P., Mount M.E.* // Tetrahedron Lett. 1985. V. 26. № 40. P. 4883.
33. *Song J., Mishima M., Rappoport Z.* // Org. Lett. 2007. V. 9. № 21. P. 4307.
34. *Sigalov M., Lemcoff N.G., Shainyan B. et al.* // Eur. J. Org. Chem. 2010. V. 14. P. 2800.
35. *Müller-Dethlefs K., Hobza P.* // Chem. Rev. V. 100. P. 143.
36. *Палкина К.К., Кочетов А.Н., Савинкина Е.В., Аликберова Л.Ю.* // Журн. неорган. химии. 2006. Т. 51. № 11. С. 1852.
37. *Заева Г.Н., Мальцева М.М., Родионова Р.П. и др.* // РЭТ-Инфо. 1998. № 4. С. 8.
38. *Заева Г.Н., Мальцева М.М., Березовский О.И. и др.* // Дезинфекционное дело. 2004. № 3. С. 58.
39. *Rady G.H.* // American-Eur. J. Toxicol. Sci. 2013. V. 5. № 1. P. 7.
40. Handbuch gerichtliche Medizin: Band 2, by B. Madea and B. Brinkmann (Editors). Springer-Verlag, 2019, 1749 pages, ISBN: 3642558666, 9783642558665.
41. *Primus T.M., Goldade D.A., Petty E.E., Johnston J.J.* // J. of Chromatogr. Science. 1996. V. 34. № 9. P. 389.
42. *Носикова Л.А., Кочетов А.Н.* // Тонкие химические технологии. 2015. Т. 10. № 6. С. 88.
43. *Носикова Л.А., Кочетов А.Н.* // Пест-Менеджмент. 2018. № 4. С. 22.
44. *Носикова Л.А., Кочетов А.Н.* // Там же. 2019. № 1. С. 36.
45. *Носикова Л.А., Кочетов А.Н., Кузьмина Л.Г.* // Агрохимия. 2020. № 10. С. 89.