

На правах рукописи

Яр Зар Хтун

**ЦИКЛИЗАЦИЯ 2-(ФЕНИЛАМИНО)БЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ
В УСЛОВИЯХ СОНОХИМИЧЕСКОЙ АКТИВАЦИИ**

02.00.03 – Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
кандидат химических наук, доцент
Татьяна Николаевна Кудрявцева

СОДЕРЖАНИЕ	
ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ.....	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	9
1.1 Применение антралиловых кислот и 2-(фениламино)бензойных кислот в различных областях	9
1.2 Применение производных акридона в различных областях	14
1.3 Способы синтеза 2-(фениламино)бензойной кислоты и производных акридона	22
1.4 Применение сонохимической активации в синтезе 2-(фениламино)- бензойных кислот и акридонов	24
1.4.1 Получение производных 2-(фениламино)бензойных кислот и производных акридона в условиях сонохимической активации	28
ГЛАВА 2 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	32
2.1 Методика проведения синтеза	32
2.1.1 Используемые реагенты, реактивы и прочие химические материалы	32
2.1.2 Используемые методы анализа и контроля.....	33
2.1.3 Методика контроля температуры при проведении реакции в сонохимической активации	33
2.1.4 Приготовление пластинки для проведения кинетических исследований	34
2.1.5 Общая методика синтеза 2-(фениламино)бензойных кислот по реакции Ульмана в условиях сонохимической активации	35
2.1.6 Очистка технических 2-(фениламино)бензойных кислот	36
2.1.7 Циклизация 2-(фениламино)бензойной кислоты в толуоле с применением межфазного катализа.....	36
2.1.8 Циклизация 2-(фениламино)бензойных кислот в ПФК в условиях сонохимической активации	37
2.1.9 Синтез акридонсульфокислоты в условиях сонохимической активации	38
2.2 Определение количественного содержания веществ в смеси проб с помощью тонкослойной хроматографии с видеоденситометрией	38
2.3 Методика проведения рентгеноструктурного анализа	40
2.3.1 Применяемое оборудование и условия эксперимента.....	40
2.3.2 Обработка и анализ дифрактограмм	43
ГЛАВА 3 СИНТЕЗ ИСХОДНЫХ 2-(ФЕНИЛАМИНО)БЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ В УСЛОВИЯХ СОНОХИМИЧЕСКОЙ АКТИВАЦИИ	45

3.1 Изучение влияния сонохимической активации на синтез исходных 2-(фениламино)бензойных кислот.....	45
3.2 Исследование влияния катализатора в синтезе нитрозамещённых 2-(фениламино)бензойных кислот.....	51
3.3 Исследование влияния заместителя на выход продукта и время процесса в синтезе нитрозамещённых 2-(фениламино)бензойных кислот в термических условиях и в условиях сонохимической активации	54
3.4 Идентификация полученных 2-(фениламино)бензойных кислот.....	58
ГЛАВА 4 СИНТЕЗ АКРИДОНОВ В УСЛОВИЯХ СОНОХИМИЧЕСКОЙ АКТИВАЦИИ.....	64
4.1 Реакция циклизации 2-(фениламино)бензойной кислоты в условиях сонохимической активации.....	64
4.2 Определение кинетических параметров реакции циклизации 2-(фениламино)бензойных кислот в условиях сонохимической активации...	66
4.3 Изучение циклизации нитрозамещённых 2-(фениламино)бензойных кислот в ПФК.....	73
4.4 Реакция циклизации 2-(фениламино)бензойной кислоты в толуоле с использованием межфазных катализаторов (ТЭБАХ) и P ₂ O ₅	75
4.5 Идентификация полученных акридонов	78
4.6 Изучение реакции сульфирования акридонов в условиях сонохимической активации.....	86
ГЛАВА 5 ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ АКРИДОНОВ МЕТОДОМ РЕНТГЕНОВСКОЙ ДИФРАКЦИИ	98
5.1 Исследование производных акридона методом рентгеновской дифракции	98
5.2 Анализ дифрактограмм синтезированных акридонов	103
5.3 Изучение особенностей дифрактограмм 2-фторакридона, выделенного из различных органических растворителей	105
ВЫВОДЫ.....	111
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	113
ПРИЛОЖЕНИЕ	134

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы.

Производные 2-(фениламино)бензойной (дифениламин-2-карбоновой, *N*-фенилантраниловой) кислоты и акридин-9(10H)-оны (далее - акридоны) имеют важное практическое значение. Некоторые из них, обладающие широким спектром фармацевтического действия, исследуются в качестве фармацевтических препаратов. 2-(Фениламино)бензойные кислоты являются основными полупродуктами для получения акридонов, на основе которых осуществляется синтез различных красителей, индикаторов и биологически активных соединений, обладающих выраженным противоопухолевым, противомаларийным, противовирусным и антибактериальным действием. В частности, из 2-(фениламино)бензойной кислоты в промышленности получают акридон, из которого затем синтезируют 2-(9-оксоакридин-10(9H)-ил)уксусную (акридонуксусную) кислоту, соли которой входят в перечень жизненно важных лекарственных средств. Поэтому совершенствование технологии синтеза 2-(фениламино)бензойных кислот и получаемых из них акридонов остается важной задачей.

В настоящее время в химии большое внимание уделяется поиску и разработке новых энергосберегающих и экономичных технологий, а также исследованиям экологически безопасных процессов. В связи с этим большое значение приобретает поиск новых путей активации химических процессов. В течение последних двадцати лет все больший интерес проявляется к химическим реакциям, протекающим в условиях сонохимической активации (СХА). Применение альтернативного метода сонохимической активации во многих случаях показывает значительно лучшие результаты по сравнению с проведением реакций в традиционных условиях. Однако в литературных источниках практически отсутствуют сведения о влиянии сонохимической активации на циклизацию 2-(фениламино)бензойных кислот. Поэтому изучение влияния сонохимической активации на синтез 2-

(фениламино)бензойных кислот и их циклизацию в соответствующие акридоны является актуальным.

Поскольку соединения, синтезированные на основе акридона и 2-(фениламино)бензойной кислоты, обладают разнообразной биологической активностью, встает задача более детального изучения их структуры и свойств. В частности, сведения о кристаллической структуре лекарственных соединений приобретают важное значение в разработке новых лекарственных форм. Поэтому одной из важных аналитических задач является изучение параметров кристаллического состояния данных соединений.

Цель работы:

- изучение влияния сонохимической активации на синтез 2-(фениламино)бензойных кислот и акридонов; определение кинетических характеристик процесса циклизации 2-(фениламино)бензойных кислот в среде полифосфорной кислоты в условиях сонохимической активации;
- изучение возможности осуществления синтеза акридона циклизацией 2-(фениламино)бензойной кислоты в среде органических растворителей в традиционных условиях и в условиях сонохимической активации;
- исследование замещенных акридонов методом рентгеновской дифракции с получением и анализом набора рентгеновских дифрактограмм синтезированных продуктов.

Задачи исследования:

- исследование влияния выходной мощности сонохимической активации на синтез 2-(фениламино)бензойных кислот;
- исследование путей оптимизации синтеза акридонов циклизацией 2-(фениламино)бензойных кислот в условиях сонохимической активации;
- определение кинетических параметров циклизации 2-(фениламино)бензойных кислот с различными заместителями в ароматическом ядре в полифосфорной кислоте в условиях сонохимической активации;

- оценка возможности синтеза акридона циклизацией 2-(фениламино)бензойной кислоты в среде органического растворителя в присутствии пентаоксида фосфора и межфазного катализатора в традиционных условиях и в условиях сонохимической активации;
- характеристика кристаллической структуры акридона и его производных методом рентгеновской дифракции.

Научная новизна работы:

- впервые проведено систематическое изучение влияния сонохимической активации на синтез 2-(фениламино)бензойных кислот. Показано, что в синтезе производных 2-(фениламино)бензойных кислот применение сонохимической активации сокращает продолжительность реакции не менее чем на 20 % и незначительно влияет на выход продукта по сравнению с термическими условиями;
- впервые проведена циклизация 2-(фениламино)бензойных кислот в среде полифосфорной кислоты в условиях сонохимической активации. Определены кинетические характеристики процесса в условиях сонохимической активации, показано, что сонохимическая активация процесса циклизации сопровождается снижением энергии активации процесса;
- показана возможность проведения циклизации 2-(фениламино)бензойной кислоты в акридон в среде органического растворителя в условиях межфазного катализа. Найдено, что приемлемые выходы акридона могут быть получены при мольном соотношении кислота : катализатор, равном не менее, чем 1:1, при этом получаемый акридон содержит примесь 9-хлоракридина;
- осуществлен синтез ряда замещенных 9-оксо-9,10-дигидроакридин-2-сульфоновых (акридонсульфоновых) кислот; методом ЯМР ^1H показано, что в случае 2-замещенных акридонов преимущественно образуются 7-замещенные 9-оксо-9,10-дигидроакридин-2-сульфоновые (7-замещенные

акридон-2-сульфоновые) кислоты. Для полученных акридонсульфоновых кислот выявлена умеренная антибактериальная активность;

- методом рентгеновской дифракции исследован ряд акридонов, выявлены особенности их кристаллического строения в зависимости от вида заместителя, оценено влияние органического растворителя, в среде которого происходит кристаллизация производных акридона, на кристаллическую структуру продукта.

Научная и практическая значимость работы заключается в:

- разработке удобной и эффективной методики циклизации 2-(фениламино)бензойных кислот в среде полифосфорной кислоты в условиях сонохимической активации, обеспечивающей количественные выходы акридонов и сокращение продолжительности процесса по сравнению с традиционными условиями;
- определении кинетических параметров циклизации 2-(фениламино)бензойных кислот в среде полифосфорной кислоты (ПФК) в условиях сонохимической активации;
- синтезе и установлении структуры ряда 9-оксо-9,10-дигидроакридин-2-сульфоновых (акридон-2-сульфоновых) кислот;
- определении параметров кристаллической структуры различных акридонов.

Методы исследования и контроля.

В работе использованы методы: тонкослойной хроматографии с денситометрией для определения содержания компонентов в реакционной смеси; ИК-спектроскопии; жидкостной хроматомасс-спектрометрии; газовой хроматомасс-спектрометрии; спектроскопии ЯМР ^1H ; рентгеновской дифрактометрии.

Публикации и апробация работы. По материалам диссертации опубликовано 11 работ, из них 4 статьи в рекомендованных ВАК журналах и 7 тезисов докладов. Отдельные части работы были представлены и одобрены на следующих конференциях: VII Всероссийской конференции молодых

учёных, аспирантов и студентов с международным участием по химии и нанотехнологиям «Менделеев-2013» (г. Санкт-Петербург), XX Международной научной конференции «Ломоносов-2013» (г. Москва), V Молодежной научно-технической конференции «Наукоемкие химические технологии-2013» (г. Москва), IV Всероссийской конференции «Образовательный, научный и инновационный процессы в нанотехнологиях» (г. Курск), XXIII и XXIV Всероссийской молодежной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (г. Екатеринбург), IX Международном молодёжном конгрессе по химии и химической технологии (РХТУ им. Д.И. Менделеева, г. Москва).

Структура и объем диссертации. Работа изложена на 133 страницах машинописного текста, состоит из 5 глав, выводов, включает 18 рисунков, 25 таблицы, список литературы содержит 174 источника.

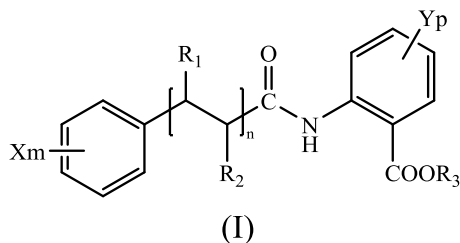
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В связи с выше сформулированными задачами настоящей работы, в литературном обзоре рассмотрены исследования в области применения 2-(фениламино)бензойных кислот, акридонов и их способы синтеза.

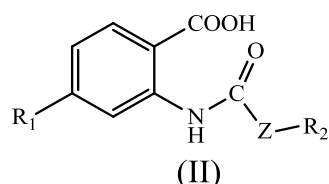
1.1 Применение анраниловых кислот и 2-(фениламино)-бензойных кислот в различных областях

Производные анраниловой кислоты имеют важное практическое значение. Эти соединения можно обнаружить в составе эфирных масел и экстрактов. Для производных анраниловой кислоты выявлено наличие широкого спектра фармакологического действия, поэтому различные производные анраниловой кислоты активно исследуются в качестве фармацевтических препаратов широкого спектра действия.

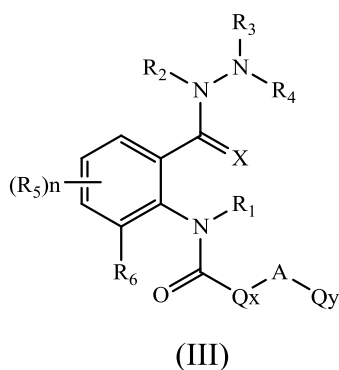
Замещенные анраниловые кислоты и их производные (I), обладающие антигистаминным действием, применяют в качестве косметических и фармацевтических ингредиентов [1].



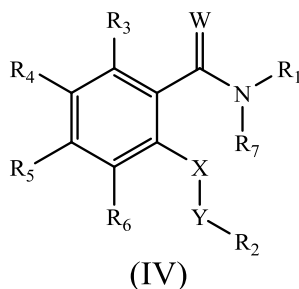
Найдено, что биологически активные производные анраниловой кислоты формулы (II) (где $R_1 = \text{H}$, галоген или алкил $\text{C}_1\text{-C}_3$; R_2 – нонил, децил или частично насыщенный или ненасыщенный бициклический гетероцикл; $Z = -(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_m-$, $-(\text{CH}_2)_p\text{NHC(O)-}$, $-(\text{CH}_2)_p\text{NHC(O)NH-}$, $-(\text{CH}_2)_p\text{NHC(O)O-}$, $-(\text{CH}_2)_p\text{SO}_2\text{NR}_3-$, $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}_3\text{SO}_2-$, $-(\text{CH}_2)_p\text{O-}$ и $-\text{O-}$; $n=2,3,4$; $m=0,1,2$; $p=1,2$; $R_3 = \text{H}$ или алкил) обладают активностью в отношении HM74A рецептора, и могут быть использованы в терапии для лечения диабетической дислипидемии, сердечной недостаточности, атеросклероза, артериосклероза, гипертриглицеридемии, сахарного диабета типов I и II, ожирения, заболевания коронарных артерий, тромбоза, стенокардии, хронической почечной недостаточности, инсульта [2].



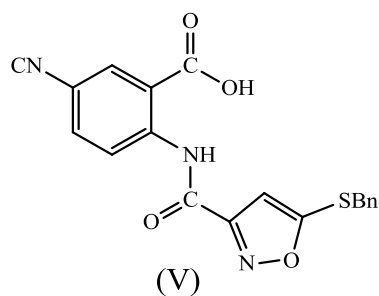
Гидразин-замещенные производные антраниловой кислоты (III) в индивидуальном виде и комбинируемые для повышения активности с другими фармацевтическими субстанциями могут использоваться в сельскохозяйственной области в качестве инсектицидов, фунгицидов, инсектицидов, нематоцидов и акарицидов [3].



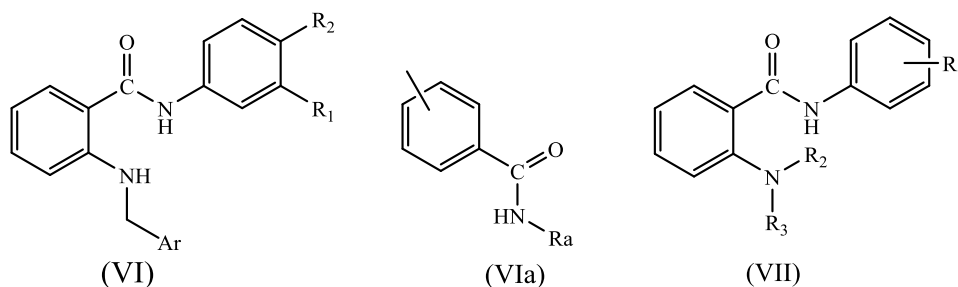
Некоторые производные антраниловой кислоты (IV) предложены в качестве фармацевтических препаратов для лечения опухолевых заболеваний и ретинопатии или макулодистрофии [4].



Лекарственная резистентность микроорганизмов представляет собой значительную проблему при лечении бактериальных инфекций, поэтому поиску новых антибактериальных препаратов, в том числе и среди производных антраниловых кислот, уделяется большое внимание. В частности, показано, что соединения общей структурной формулы (V) обладают высокой антибактериальной активностью по отношению к Стафилококку золотистому (*Staphylococcus aureus*) [5].

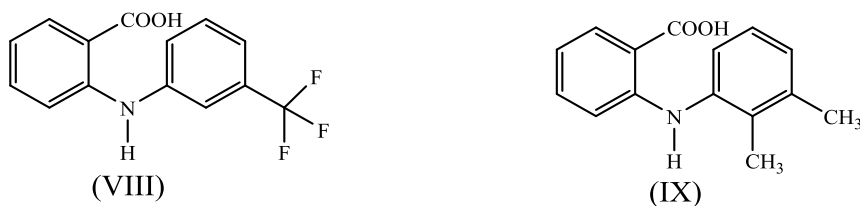


Некоторые амиды антраниловой кислоты (VI) ($Ar = Va$; $R_a = H$, Алкил C_1-C_7 ; $R_1 = H$, перфторалкил C_1-C_7 ; $R_2 = H$, галоген, алкил C_2-C_7 , алкенил C_2-C_7 или алкинил C_2-C_7) пригодны для использования в лечении и профилактике опухолевых и сосудистых заболеваний, поскольку они обладают способностью ингибировать ангиогенез и или VEGF рецепторные тирозинкиназы [6]. Амиды общей структурной формулы (VII) обладают выраженной противовоспалительной активностью [7].



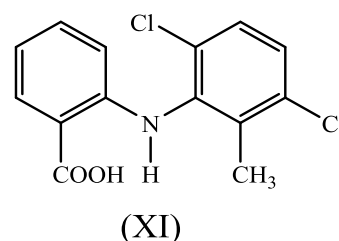
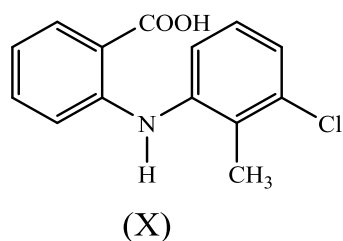
Структурный фрагмент *N*-ариламина обнаруживается во многих соединениях, обладающих разнообразной биологической активностью, поэтому некоторые фенилантраниловые кислоты и их производные нашли применение в качестве лекарственных препаратов и полупродуктов для их синтеза [8,9].

Так, 2-(фениламино)бензойные кислоты и их производные обладают антибактериальным, противовоспалительным, противоопухолевым и противомаларийным действием [10-12].



Например, флуфенамовая (VIII) и меклофенамовая (IX), толфенамовая (X), меклофенамовая кислота (XI) широко используются в качестве эффективных

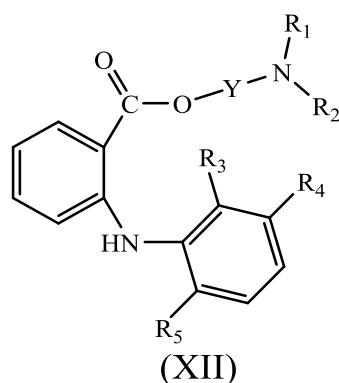
анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов для лечения остеоартрита, ревматоидного артрита и других болезней опорно-двигательного аппарата.



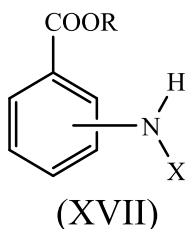
Кроме того, они могут быть использованы для лечения нейродегенеративных и амилоидных болезней [13-16]. Некоторые сложные эфиры 2-(фениламино)бензойной кислоты предложено использовать для лечения рака, кроме того, они обладают способностью к ингибированию циклооксигеназы и, как следствие обладают противовоспалительным и анальгезирующим действием, но длительное применение их ограничено в связи с неблагоприятными побочными эффектами [17].

Сложные эфиры замещенных дифениламиногидроксамовых кислот могут быть использованы в лечении рака, стеноза, псориаза, аутоиммунных заболеваний, атеросклероза, остеоартрита, ревматоидного артрита, сердечной недостаточности, хронической боли и невропатической боли [18].

Сложные эфиры алканоламинов и 2-(фениламино)бензойных, замещенных в 2 - и 3 - положения атомами галогена или метильной группой (XII) обладают противовоспалительной активностью и их можно получить путем этерификации соответствующей замещенной 2-(фениламино)-бензойной кислоты [19].



Соли и эфиры фенилантраниловых кислот, имеющих общую структурную формулу (XVII): (где R= алкил (C₁₋₁₀); X= H, алкил, фенил), применяют в качестве эффективных ингибиторов коррозии, особенно хорошо зарекомендовавших себя в качестве добавки к синтетическим сложноэфирным маслам [23].



Замещенные фенилантраниловые кислоты широко применяются для синтеза хинакридоновых красителей, обладающих рядом ценных свойств, таких как высокая устойчивость к действию света, химических реагентов, нагреванию до 165 °С, отсутствие способности к миграции в окрашенных материалах и т.д. Наличие таких свойств позволяет использовать хинакридоновые пигменты для приготовления эмалей горячей сушки, полиграфических красок, для крашения полимеров, в том числе, синтетических волокон, и печатания тканей [24].

Таким образом, антраниловые и фенилантраниловые кислоты находят широкое применение в различных областях практической деятельности.

1.2 Применение производных акридона в различных областях

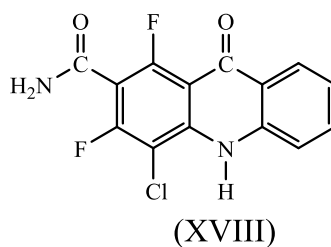
В настоящий момент многие изученные производные акридона нашли применение в медицине. В многочисленных работах по изучению биологической активности производных акридона показано, что они обладают универсальной биологической активностью. Найдено, что производные акридона обладают противоопухолевым, противомаларийным, противовоспалительным, противовирусным и антибактериальным действием.

Молекула акридона имеет плоскую трициклическую структуру, с незначительным распределением заряда в молекуле, что обуславливает стабильность акридона по отношению к окислению, термо- и

фотодеструкции, а также способность растворов акридона и некоторых его производных к интенсивной флуоресценции [25,26].

Способность соединений ряда акридона к флуоресценции позволяет использовать их в качестве биомаркеров [27] и в аналитической химии.

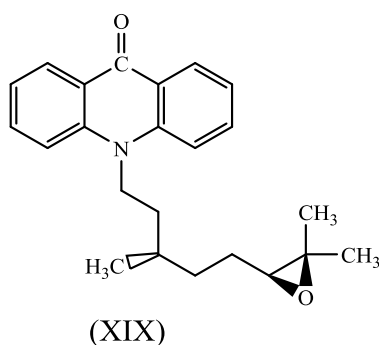
Так, полигалогенированный акридон (XVIII) характеризуется высоким квантовым выходом флуоресценции и может быть использован в качестве рН-чувствительного флуоресцентного зонда в кислой и щелочной среде [28].



Для этой же цели можно использовать различные производные 4-карбоксиякридона [29].

Флуорофором с высоким квантовым выходом является 2-амино-10-этил-акридон, который предложено использовать как чувствительный реагент для определения цианидов [30].

2-Нитроакридон предложено использовать в качестве реагента при электрохимическом анализе ДНК [31]. Некоторые соединения акридона, например (XIX),



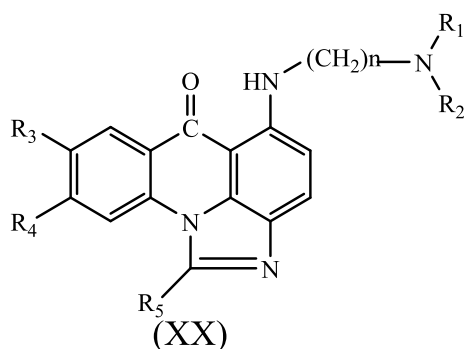
предложено использовать в качестве флуоресцентной метки при изучении поведения каталитических антител [32].

Производные 10-карбоксиметиленакридона (акридонуксусной кислоты) используют в качественном и количественном анализе аминов, нитрозоаминов и аминокислот [33-35].

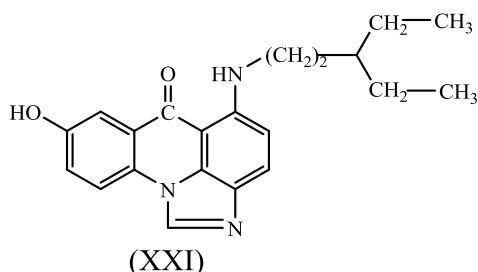
Способность флуфенамовой кислоты превращаться в соответствующий акридон использована для разработки методов ее количественного определения в биологических жидкостях [36].

Активно изучаются производные акридона в качестве фармацевтических средств, предлагаемых для терапии широкого спектра заболеваний. Считается, что особенности структуры акридонового кольца обеспечивают возможность его интеркаляции в молекулы нуклеиновых кислот, что сопровождается появлением разнообразной биологической активности.

Так, имидазоакридоны (XX) ($n =$ от 2 до 5, $R_1 =$ CH_3 , $\text{CH}_2\text{-CH}_3$, $R_2 =$ CH_3 , $\text{CH}_2\text{-CH}_3$, $R_3 =$ H , OH , OCH_3 , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $R_4 =$ H , OH , $R_5 =$ H , CH_3) проявляют высокую противоопухолевую активность, обладают цитотоксичностью по отношению к опухолевым клеточным культурам человека и животных.

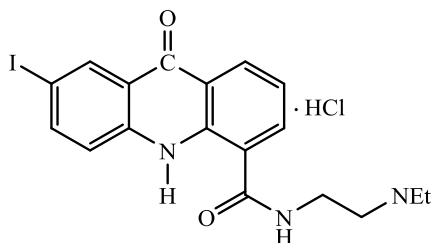


Показано, что производные имидазоакридона (XXI) оказались наиболее эффективными по отношению к раку толстой кишки и раку молочной железы [37-42].

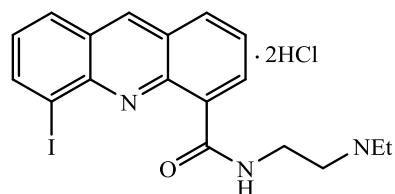


Противоопухолевой активностью обладают производные 4-карбоксамид-7-йодо-акридона (XXII) и 5-йодо-акридина (XXIII), которые могут быть рекомендованы для лечения меланомы, благодаря их структурному сходству

с соединениями, обладающими специфическим сродством к меланину, в частности, с *N*-(2-диэтиламиноэтил)-4-йодбензамидом, прошедшим клинические испытания и рекомендованным для диагностики и лечения меланомы [43].

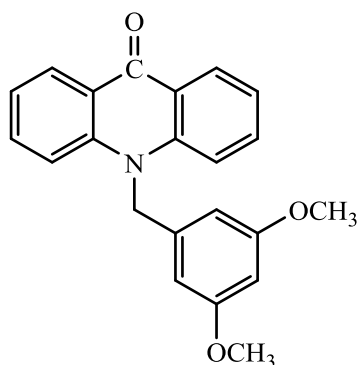


(XXII)



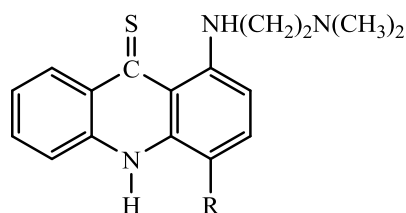
(XXIII)

Для ряда *N*-бензилакридонов была выявлена антипролиферативная активность по отношению к лейкемическим клеточным линиям CCRF-CEM. Показано, что в этом ряду 10-(3,5-диметокси)бензил-9(10H)-акридинон (XXIV) проявляет наибольшую активность с IC_{50} приблизительно в $0,7 \mu M$ [44].



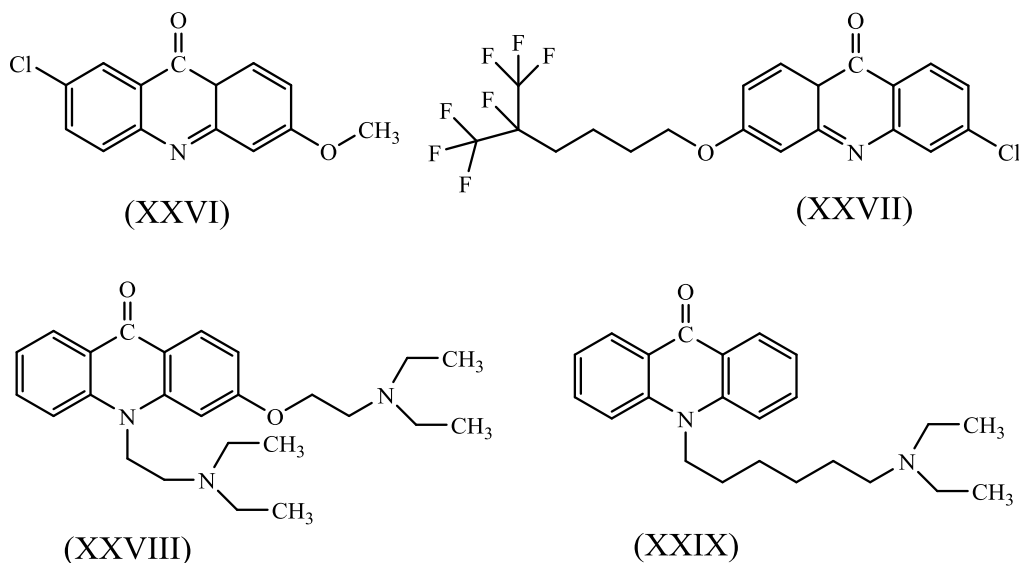
(XXIV)

Цитотоксическая активность *in vitro* подтверждена для производных 1,3-диметилакридона [45], 1-аминотиоакридона: соединения общей формулы (XXV) ($R = H, Cl, CH_3$) представляют значительный интерес для разработки эффективных противоопухолевых средств [46].

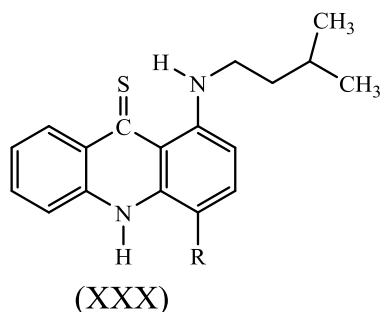


(XXV)

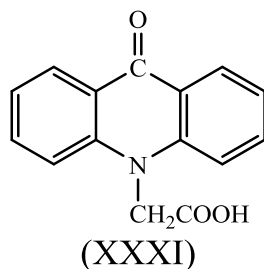
Галогензамещенные производные акридона (XXVI - XXIX) предложено включать в состав фармацевтических композиций, обладающих противомаларийной активностью [47,48].



Показано, что значительной противомаларийной активностью обладают также производные тиакридона (XXX) (R = H, Cl, CH₃) [49].



В медицине широко применяют соединения акридонуксусной кислоты, входящие в перечень жизненно важных лекарственных средств. Показано, что эти соединения обладают целым рядом ценных фармакологических свойств, таких как отсутствие аллергенного, мутагенного и эмбриотоксического действия на организм, низкая токсичность, и являются эффективными индукторами эндогенного интерферона [50 -62].

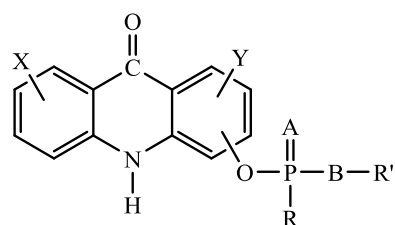


В настоящее время широко применяются в клинической практике соли незамещенной акридонуксусной кислоты (XXXI): натриевая соль – препарат неовир, а также *N*-метилглюкаминная соль – препарат «Циклоферон» [63 - 75].

Ряд замещенных акридонов показал свою эффективность в качестве регуляторов митохондриального дыхания и, как следствие, возможность использования при лечении заболеваний, связанных с возрастом, в частности, болезни Альцгеймера [76,77].

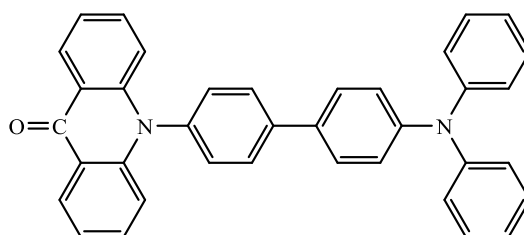
Для большого количества производных акридона выявлены антибактериальные свойства [78-80].

Фосфорсодержащие производные акридона формулы (XXXII) (где X и Y -галоген, алкил, галогеналкил, нитро, алкилсульфинил, алкилсульфонил или циано, A и B -кислород или сера, R' – алкил или арил, содержащий заместители галоген, алкил, галогеналкил, нитро или циано, R – алкил, алкокси, алкилтио, amino, алкиламино или диалкиламино) проявляют инсектицидные свойства [81].



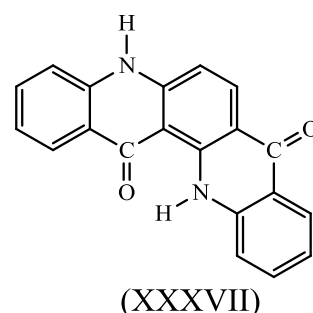
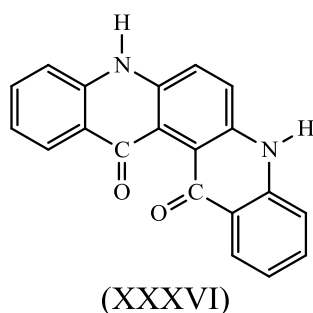
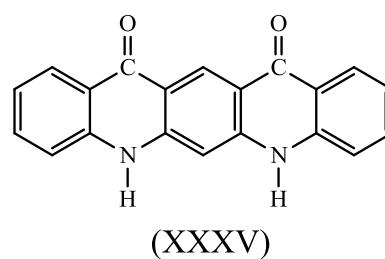
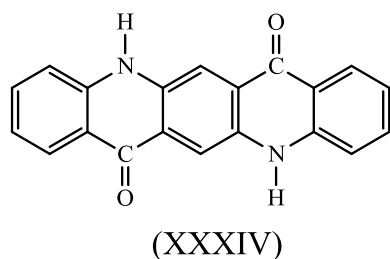
(XXXII)

Перспективным представляется использование производных акридона в оптоэлектронике. Так, *N*-замещенные акридоны содержащие у атома азота фрагмент дифенила, а также дифениламина или карбазола, в частности, 10-(4'-(дифениламино)бифенил-4-ил)акридин-9(10H)-он (XXXIII), применяют для создания органических светоизлучающих диодов (OLED) [82].



(XXXIII)

Интересными свойствами обладают хинакридоны. Известно четыре типа хинакридонов, два из которых являются линейными структурами (XXXIV) и (XXXV), и два - угловыми структурами (XXXVI) и (XXXVII) [83].



Линейные хинакридоны и их производные, структура которых имеет сходство с таким известным органическим соединением как пентацен, обладают выраженными полупроводниковыми свойствами. Показано, что эффективность использования некоторых из них в светодиодах и фотоэлементах в сто раз выше [84-87].

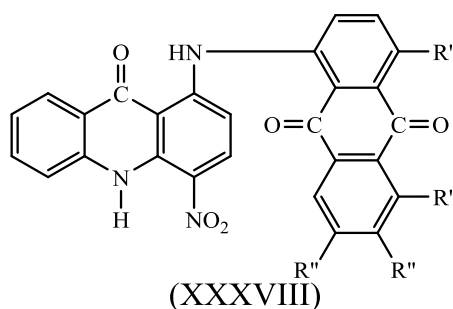
Хинакридоны с объемными заместителями в пери-положении к атому азота, препятствующими образованию межмолекулярных водородных связей, могут быть использованы в качестве оптически активных добавок, улучшающих работу светодиодов [88], и могут применяться в качестве исходных соединений для синтеза электроноакцепторных компонентов солнечных элементов с объемными гетеропереходами [87,89,90].

Производные акридона нашли свое применение и в качестве пигментов, применяемых для крашения и отделки различных материалов. Широко известны хинакридоновые пигменты, впервые появившиеся на рынке в 1958 году.

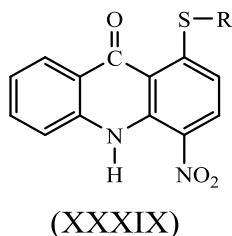
Линейный хинакридон (7,14-диоксо-5,7,12,14-тетрагидро-хинолино (2,3-б) акридин, или транс-хинакридон) (XXXIV) широко применяется в

качестве красного пигмента. Его цис-изомер (XXXV), а также угловые хинокридоны (XXXVI) и (XXXVII) окрашены в желтый цвет, замещенные хинокридоны имеют цвета от оранжевого до пурпурного; они характеризуются высокой устойчивостью к действию света, реагентов, нагреванию до 165 °С, что позволяет использовать их для приготовления эмалей горячей сушки, крашения полимеров в массе, полиграфических красок и печатания тканей [91,92].

В качестве пигментов могут быть использованы и другие производные акридоны. Так, различные антрахинониламино-нитроакридоны (XXXVIII), рекомендовано применять для крашения полимерных материалов, например полиэтилена, полистирола, поливинилхлорида, резины, искусственной кожи, вискозы, полиакрилонитрила, ароматических сложных полиэфиров и ацетатов целлюлозы [93].



Эфиры и тиоэфиры нитроакридоны (XXXIX) также обладают красящими свойствами и могут быть использованы для крашения гидрофобных синтетических волокон из водных дисперсий [94].



Таким образом, на основе проведенного анализа литературных данных можно заключить, что акридоны находят широкое применение в различных областях практической деятельности. Способность акридоны и его производных к флуоресценции позволяет использовать их в качестве флуоресцентных меток при изучении химических и биохимических

процессов, а также в аналитической химии. Значительный интерес представляют природные и синтетические биологически активные производные акридона, среди которых присутствуют перспективные и весьма эффективные антибактериальные, антигрибковые, противоопухолевые и другие препараты. В сельском хозяйстве соединения этого ряда применяют в качестве инсектицидов.

Производные акридона известны как весьма ценные красители, обладающие ценными колористическими и эксплуатационными свойствами, а также являются перспективными материалами для оптоэлектроники. Поэтому совершенствование способов и технологии синтеза соединений этого ряда является актуальной задачей.

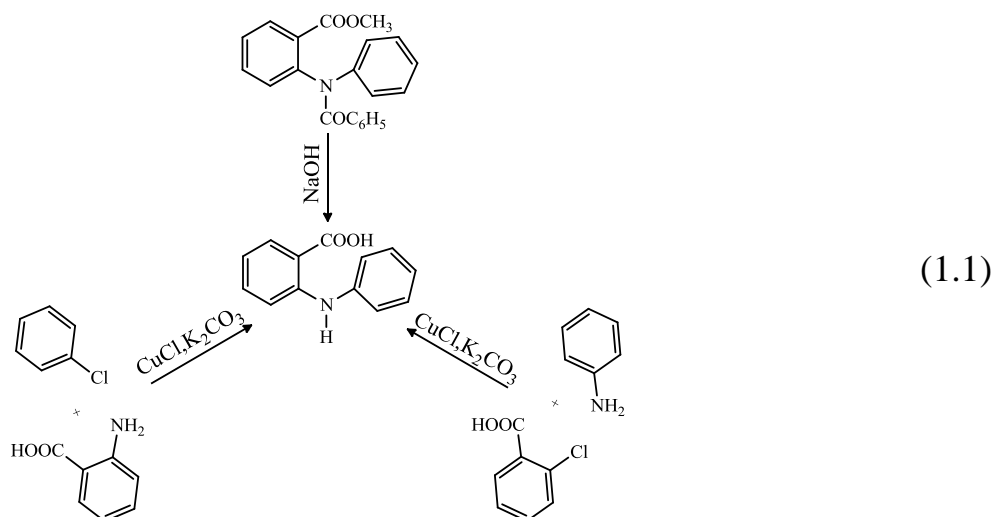
1.3 Способы синтеза 2-(фениламино)бензойной кислоты и производных акридона

Основным методом получения ди- и полиариллов является реакция, Ульмана, основанная на взаимодействии арилгалогенидов с медью и разработанная Ф. Ульманом и И. Голдберг [95,96].

Существуют два способа синтеза 2-(фениламино)бензойной кислоты по реакции Ульмана. В первом случае в качестве исходного вещества используют арилгалогенид с карбоксильной группой в орто положении, во втором *o*-аминобензойную кислоту [97,98,99]. В зависимости от природы атома галогена ароматические галогениды по-разному ведут себя в условиях реакции Ульмана. Реакционная способность арилгалогенидов возрастает в ряду $Cl < Br < I < F$ [100]. Сильные электроноакцепторные заместители в орто-, мета- и пара положении активируют атом галогена и способствуют прохождению реакции [99].

Реакция Чапмана может быть также применена для получения *N*-фенилантраниловой кислоты. Значительный вклад в изучение данной реакции внесли Джемисон и Тернер [99,101]. В данном случае исходный реактив можно получить путем обработки бензанилида пентахлоридом фосфора или тионилхлоридом, который взаимодействует с

метилсалицилатом натрия, что приводит к получению имидоэфира. Это соединение легко перегруппировывается в бензамид в результате 10-минутного нагревания (выход составляет 73 %). Гидролиз этого бензамида эквимолярным количеством основания приводит к образованию карбоновой кислоты, а при использовании избытка основания получается *N*-фенилантраниловая кислота с выходом 96 % [99,101].

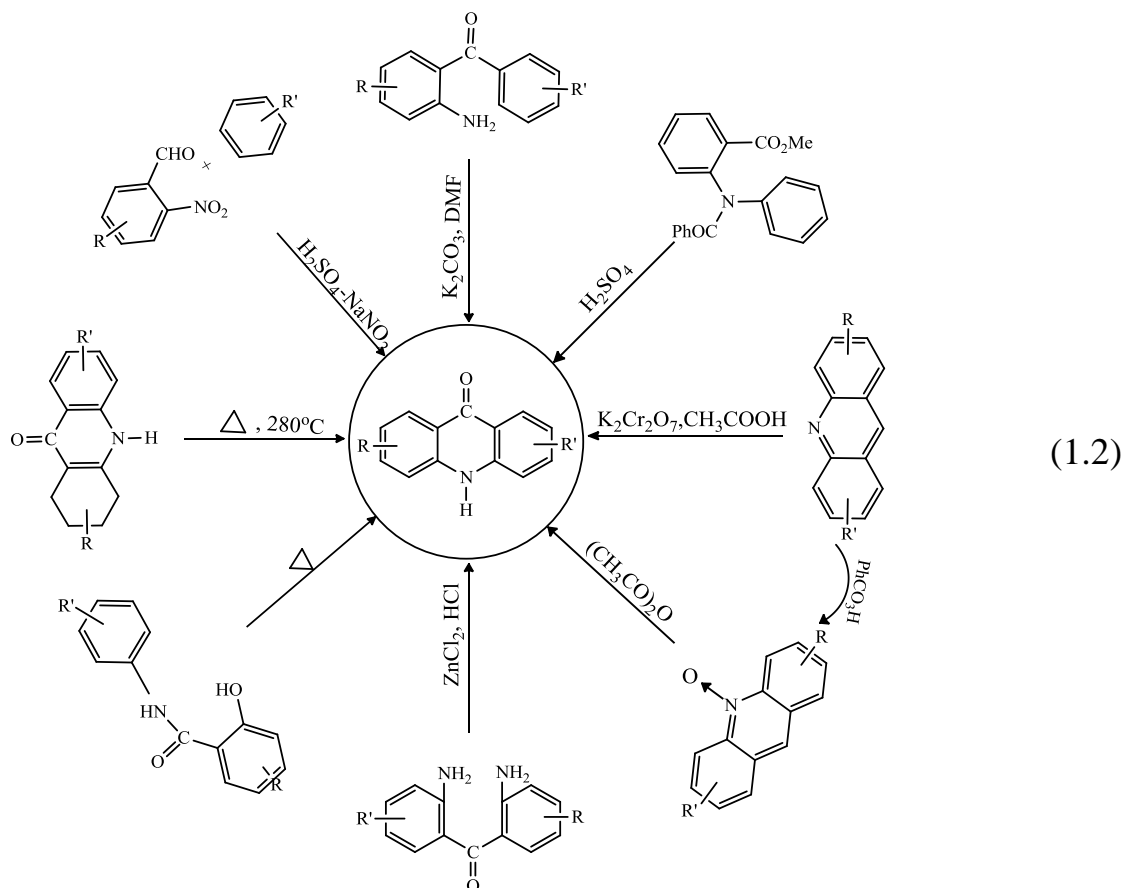


В литературе описано множество способов синтеза акридона с использованием самых разнообразных исходных веществ. Высокий выход продукта дает реакция получения акридона при нагревании до 270 °С некоторых *N*-бензоилдифениламин-2-карбоновых кислот с последующим удалением бензойной кислоты [99].

Сложные эфиры этих кислот, которые являются обычными продуктами термической перегруппировки иминоэфиров [101] и не обладают высокой реакционной способностью, могут превращаться в соответствующие 9-акридоны путем комбинированного гидролиза и циклизации в горячей серной [102] или фосфорной кислоте [103].

В частности, известны реакции образования акридона из акридина при нагревании его с гипобромитом натрия в метаноле [104], окислением дихроматом калия в уксусной кислоте. Полученная в процессе обработки акридина надбензойной кислотой *N*-окись акридина может быть использована для синтеза акридона путем окисления уксусным ангидридом [105]. Акридон образуется при нагревании 2,2'-диаминобензофенона с

хлоридом цинка или с концентрированной соляной кислотой [106], при нагревании салициланилида [107], а также при окислении тетрагидроакридона нагреванием в токе сухого воздуха до 280 °С [108]. Известными способами получения акридонов являются реакции конденсации 2-нитробензальдегида и ароматического соединения по реакции Lehmstedt–Tanasescu в условиях кислотного катализа [109,110] или окисление соответствующих 2-аминобензофенонов [111,112].



1.4 Применение сонохимической активации в синтезе 2-(фениламино)-бензойных кислот и акридонов

В настоящее время в химии большое внимание уделяется поиску и разработке новых энергосберегающих и экономичных технологий, а также исследованиям экологически безопасных процессов. В связи с этим большое значение приобретает поиск новых путей активации химических процессов.

Обычно химические реакции происходят в условиях нагревания, например, на масляной или песочной бане. Эти источники нагревания могут способствовать росту градиента температуры в образце. В результате

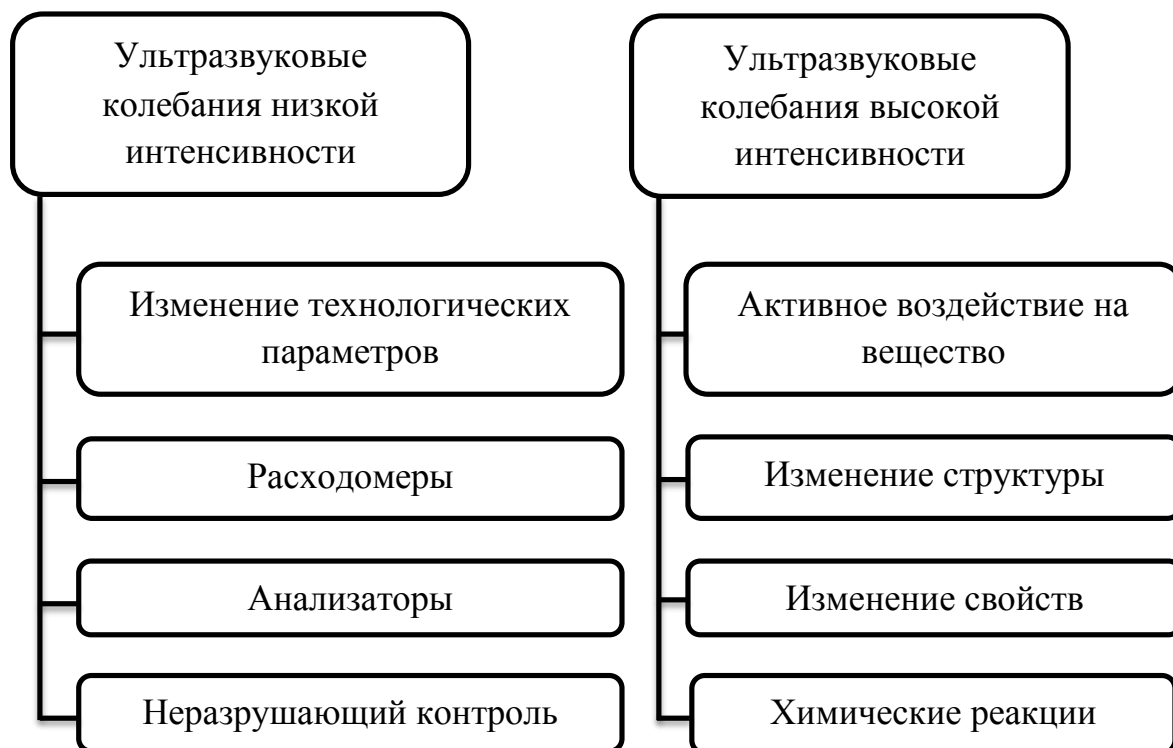
многократного перегрева реакционной смеси может происходить разложение продукта, субстрата и реагента. Вследствие этого, существуют различные ограничения для использования традиционных источников энергии в органическом синтезе.

Кроме традиционных источников в качестве инновационных лабораторных методов возможно использование таких способов активации, как микроволновое, сонохимическое, солнечное излучения и механохимические смешивания. При применении этих альтернативных способов активации, результаты большинства химических превращений во много раз превосходят результаты, полученные при использовании традиционных методик [113,114]. Нетрадиционные источники часто имеют преимущества с точки зрения селективности, времени реакции и простоты эксплуатации. Например, многие реакции при использовании ультразвукового излучения проходят при комнатной температуре. Данный метод нашел широкое применение в (а) органическом синтезе, (б) синтезе наноматериалов и (в) соно-электрохимии [113,114].

Сонохимические технологии нашли широкое применение в различных областях науки и технологических процессах. Основное практическое значение ультразвук приобрел в следующих двух направлениях:

а) Применение волн малой интенсивности (низкоэнергетические колебания, не приводящие к необратимым изменениям в материалах и телах, через которые они распространяются) для контроля, измерений, исследований внутренней структуры материалов и изделий (уровнемеры, расходомеры, анализаторы состава газов, жидкости и твердых веществ, дефектоскопы) [115].

б) Применение высокоэнергетических колебаний - волн высокой интенсивности для активного воздействия на вещества и изменения их структуры и свойств [116].



Рисунок–1. Применение ультразвукового излучения в различных областях

Существует множество способов использования ультразвука в органическом синтезе.

1. Однородная ультразвуковая химия:

- а) Жидкая среда
- б) Не жидкая среда

2. Гетрогенная ультразвуковая химия:

- а) С межфазным катализатором
- б) Реакции с металлом
- в) С гетрогенным катализом

3. Ферментативная реакция в ультразвуке

Результатом воздействия ультразвука на химические реакции и процессы может быть:

- увеличение скорости реакции;
- увеличение количества веществ на выходе;
- увеличение эффективности использования энергии;

- изменение хода реакции;
- повышение эффективности катализаторов межфазного переноса;
- исключение катализаторов межфазного переноса;
- использование необработанных или технических реагентов;
- активирование металлов и сухих веществ;
- увеличение химической активности реагентов и катализаторов [125];

Использование ультразвука дает новые возможности. Кавитация – основной ультразвуковой эффект – позволяет достичь новых результатов в биологических, химических и физических процессах. В то время, как высокочастотный ультразвук или ультразвук низкой интенсивности используется в основном в исследованиях, дефектоскопии и визуализации, ультразвук высокой интенсивности применяется в обработке жидкостей, в частности, в таких процессах как смешивание, эмульгирование, диспергирование и деагломерация, экстрагирование клеток при дезактивации ферментов.

В процессе обработки жидкости ультразвуком высокой интенсивности звуковые волны, проникающие в жидкость, вызывают переменные циклы сжатия и разрежения, степень которых зависит от частоты ультразвука. В ходе цикла разрежения ультразвуковые волны высокой интенсивности образуют в жидкости небольшие пустоты. Когда эти пустоты достигнут размера, при котором они больше не могут поглощать энергию, они разрушаются в ходе цикла сжатия. Этот процесс называется кавитацией. (Кавитация – это «образование, рост и импловзивное разрушение пузырьков в жидкости»). Резкое (импловзивное) разрушение пузырьков вызывает резкий ($> 10^9$ К / сек) локальный разогрев жидкости (~ 5000 К), резкое повышение давления (~ 1000 атм) и образование быстрых потоков жидкости (~ 400 км/ч) [114].

В химическом процессе под действием ультразвуковой кавитации ускоряются реакции механохимического происхождения, имевшие место в озвучиваемой среде до воздействия ультразвука.

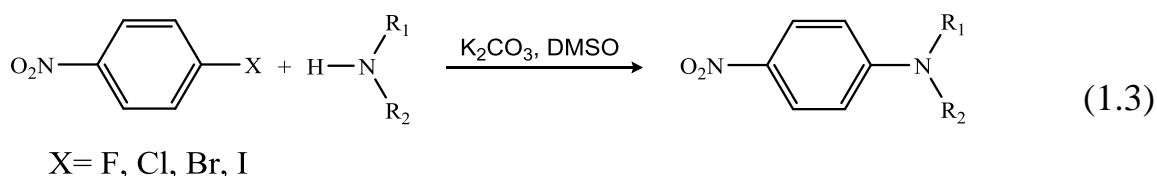
Предполагается, что одновременно инициируются специфические звукохимические реакции, которые без ультразвука не могут быть осуществлены и в основе которых лежит механизм разрыва химических связей. Таким образом, возникновение кавитации может привести к началу химической реакции. Особенно это заметно в воде и других полярных растворителях [117].

1.4.1 Получение производных 2-(фениламино)бензойных кислот и производных акридона в условиях сонохимической активации

Ультразвуковое излучение (сонохимическая активация) достаточно широко применяется в области органического синтеза. Множество химических реакций было изучено в условиях сонохимической активации [114].

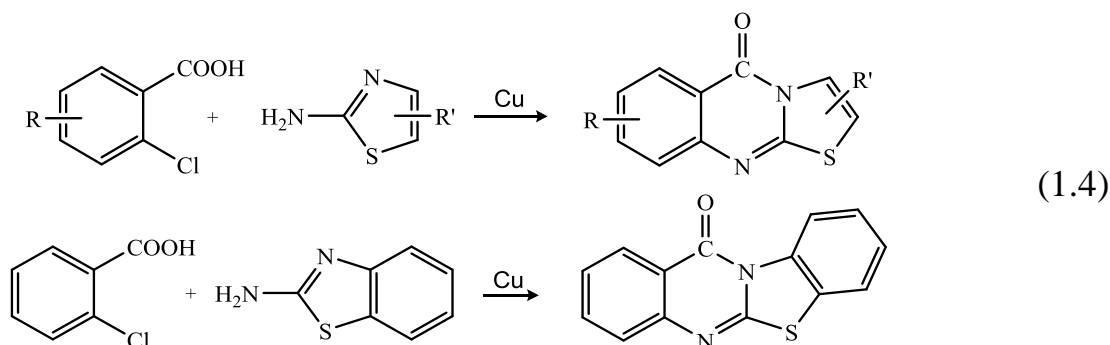
Первое сообщение об использовании ультразвука в химической реакции было сделано R.W.Wood и A.L.Loomis в 1927 году. В результате исследований было установлено, что реакция гидролиза диметилсульфата и йода значительно ускоряется при воздействии ультразвукового излучения [118].

Имеются сведения о синтезе *N*-фенилантраниловой кислоты в условиях сонохимической активации [119], а также были изучены конденсации арилгалогенидов и различных аминов. В условиях сонохимической активации были получены высокие выходы, при этом время реакции 15-30 минут [120].

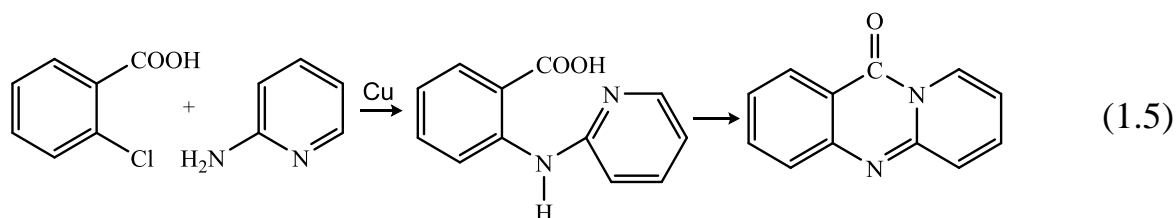


Группой ученых Rolando F. Pello'n и Maite L. Dosamro были изучены реакции 2-хлорбензойной кислоты и аминотиазола или аминобензотиазола под влиянием ультразвукового излучения с медным катализом (уравнение

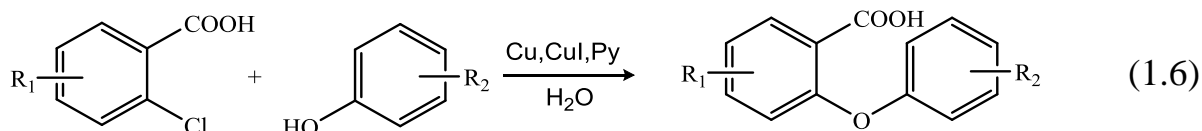
1.4) [113,121]. Полученные результаты показали высокий выход продукта при снижении времени протекания реакции.



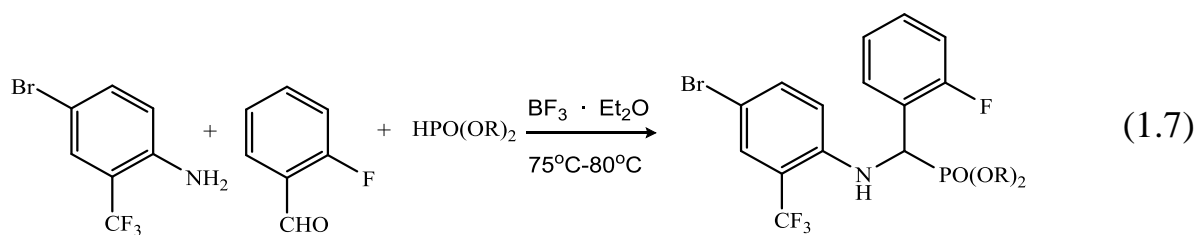
Аналогичная реакция конденсации в условиях ультразвукового излучения была проведена между 2-хлорбензойной кислотой и 2-аминопиридином (уравнение 1.5). Синтез осуществлялся в присутствии безводного карбоната калия и порошка меди, ДМФА использовался в качестве растворителя. По сравнению с традиционными условиями, т.е. при нагревании в течение 6 часов, в условиях сонохимической активации время реакции сократилось до 20 минут, а выход продукта реакции значительно увеличился [122].



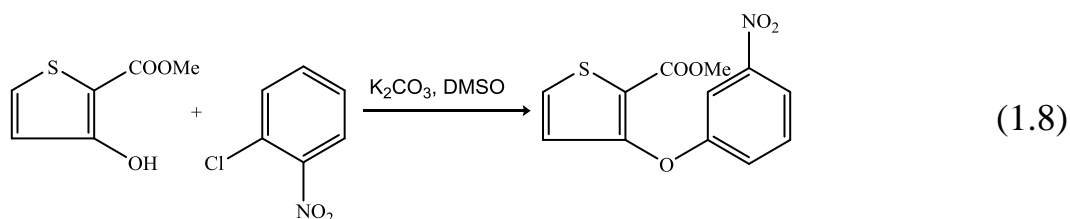
Реакция конденсации *o*-хлорбензойной кислоты с фенолом в воде в присутствии меди, йодида меди (I) и пиридина, используемых в качестве катализаторов, при воздействии сонохимической активации протекает в течение 20 минут [123].



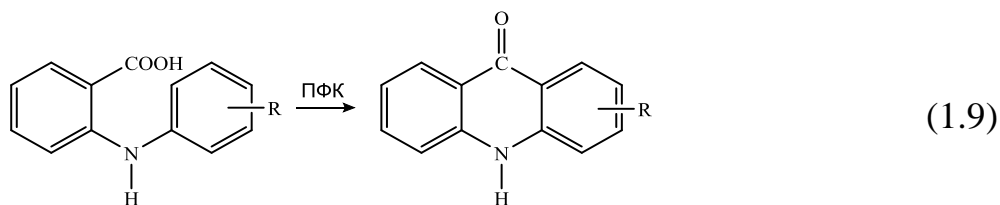
Известна реакция получения новых аминифосфоновых кислот в ультразвуковом излучении при участии трех компонентов: замещенного амина, фторалдигида и диалкилфосфата [124].



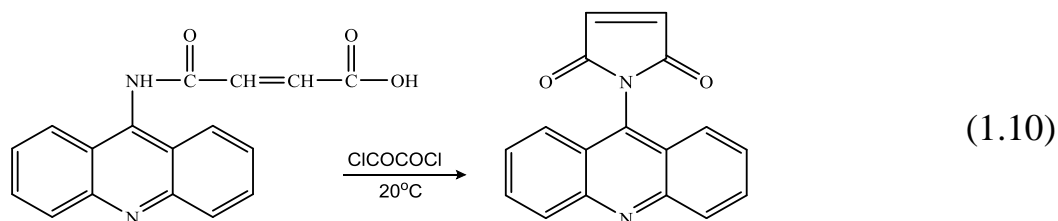
В ультразвуковой ванне Branson (350 Вт) 3-гидрокси-2-метоксикарбонилтиофен реагирует с 2-хлорнитробензолом в присутствии карбоната калия, образуя соответствующий эфир с 34 % -ным выходом [126].



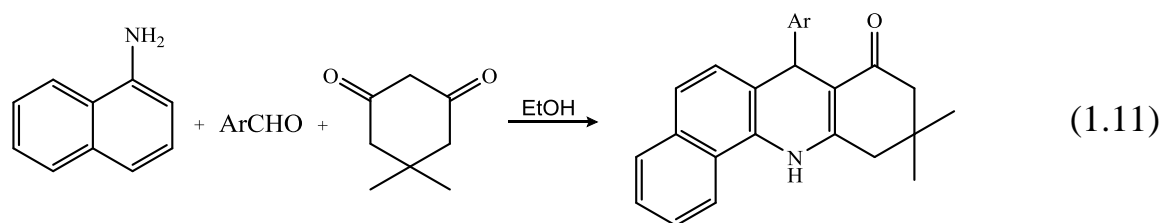
Впервые в ультразвуковых условиях акридон и его производные были получены в 2013 году [127], синтез некоторых его производных также описан в различных литературных источниках.



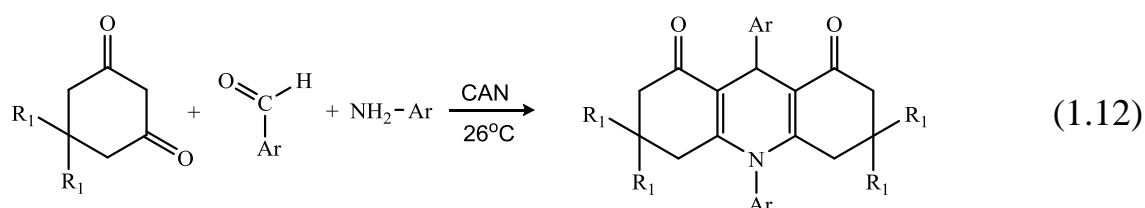
Известна реакция замыкания кольца акридина для *N*-замещенного амида малеиновой кислоты в присутствии оксалилхлорида в условиях ультразвукового излучения с образованием *N*-замещенных пирролидин-2,5-дионов [128].



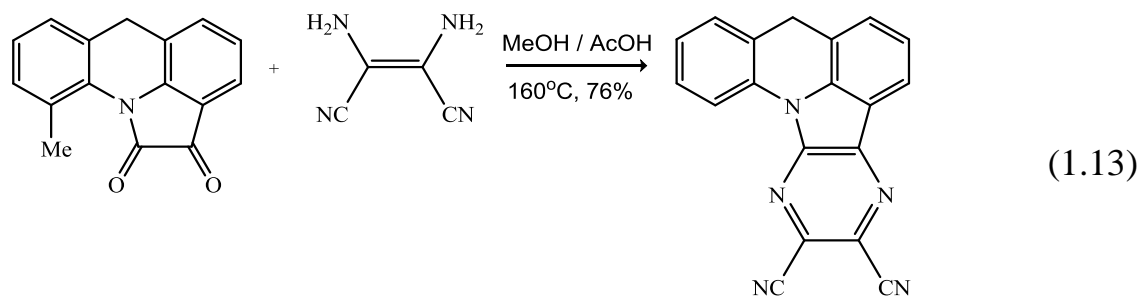
Разработан новый эффективный, с высоким выходом продукта, метод получения 7,10,11,12-тетрагидробензо-[с]-акридин-8(9H)-он производных с использованием ультразвукового излучения [129].



Возможно получение N-H- и N-замещенных акридин-1,8-дионов в присутствии катализатора CAN (нитрат аммония церия) при 26 °С в условиях сонохимической активации [130]. Аналогичную реакцию проводили с использованием хлорида метилтриоктиламмония в качестве катализатора [131,174].



Известно, что при воздействии высокой температуры и ультразвукового излучения образуется 12-метил-8Н-пиразино[2',3':4,5]пирроло[3,2,1-ди] акридин-2,3-дикарбонитрил с доступным выходом [132].



Таким образом, сонохимическая активация достаточно широко применяется в органическом синтезе, однако в доступной литературе отсутствуют сведения о систематическом изучении влияния сонохимической активации (его мощности, продолжительности воздействия) на синтез дифениламин-2-карбоновых кислот и на процессы циклизации указанных соединений в соответствующие акридоны.

ГЛАВА 2 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

2.1 Методика проведения синтеза

2.1.1 Используемые реагенты, реактивы и прочие химические материалы

В качестве основных реагентов в работе использовали: синтезированные по п.3.2.1 и очищенные по п.3.3.1 дифениламин-2-карбоновые (2-(фениламино)бензойные) кислоты, полученная по п.3.2.3 полифосфорная кислота, серная кислота ГОСТ 2184-77, ортофосфорная кислота ГОСТ 6552-80, оксид фосфора (V) ТУ 6-09-4173-85.

Для синтеза дифениламин-2-карбоновых кислот использовали следующие реагенты: *o*-хлорбензойная кислота ТУ 6-09-319-70, анилин ГОСТ 58-19-78, *o*-анизидин CAS№ 90-04-0, *n*-анизидин ТУ 6-09-1228-79, антраниловая кислота ГОСТ 14310-78, *n*-аминобензойная кислота ТУ 6-09-3395-78, *o*-хлоранилин CAS№ 95-51-2, *o*-фторанилин CAS№ 348-54-90, *n*-фторанилин CAS№ 371-40-4, карбонат калия ГОСТ 4221-76, карбонат натрия ГОСТ 83-79, хлорид меди (I) ГОСТ 4164-79, триэтилбензиламмоний хлорид CAS№ 56-37-1, кремнийвольфрамовая кислота ($H_8[Si(W_2O_7)_6]$) CAS№ 12027-38-2, гидроксид калия ГОСТ 24363-80, 2-хлор-4-нитробензойная кислота CAS№ 99-60-5, 2-хлор-5-нитробензойная кислота CAS№ 2516-96-3.

Для аналитических целей использовали реактивы и индикаторы марки "чда": соляная кислота ГОСТ 857-95, гидроксид натрия ГОСТ 4328-77.

В качестве растворителей использовали: вода дистиллированная ГОСТ 6709-72, *N,N*-диметилформамид ГОСТ 20289-74, бутиловый спирт ГОСТ 6006-78, амиловый спирт ГОСТ 5830-77, уксусная кислота ГОСТ 61-75, этиловый спирт ГОСТ 5964-93, ацетон ГОСТ 2603-79, ГОСТ 2768-84, толуол ГОСТ 5789-78, 1,4-диоксан ГОСТ 10455-80, диметилсульфоксид (ТУ 6-09-3818-88).

Для других целей использовали уголь активированный ГОСТ 4453 марки ОУ-А, с осветляющей способностью по метиленовому голубому 250 мг на 1 г. Все вышеперечисленные вещества проходили входной контроль с использованием химических и физико-химических методов анализа. Очистка

и перегонка растворителей, а также приготовление растворов производились непосредственно перед началом проведения серии экспериментов.

Коммерчески доступные исходные вещества и растворители использовались без дополнительной очистки.

2.1.2 Используемые методы анализа и контроля

Ход реакции контролировали методом ТСХ (пластинки «Sorbfil» ПТСХ-П-В-УФ. Элюент - толуол, этанол, ацетон в различных соотношениях. ИК-спектры регистрировали на ИК-Фурье спектрометрах IR-200 «Nicolet» и ФСМ 1201 «Мониторинг», в таблетках KBr.

Элементный анализ выполнен при помощи анализатора CHN 1109 (CarloErba). ¹H ЯМР спектры записаны на спектрометре «Bruker AV-600»; сдвиги измерены относительно тетраметилсилана; растворитель ДМСО-d₆.

Масс-спектры регистрировали системой ACQUITY UPLC H-Class с УФ/масс-детекторами ACQUITY SQD Waters (ионизация электроспреем), и хромато-масс-спектрометром Varian, детектор Saturn-2000 (с ионизацией электронным ударом). УФ-спектры получали на спектрометре UV-1800 Shimadzu (растворитель этанол).

Температуру плавления полученных соединений измеряли в приборе Electrothermal IA 9000 series. Исследование кинетических параметров реакций осуществляли при помощи денситометра «Денскан».

Для расчёта кинетических параметров использовалась программы «Сорбфил 1.8» и «Microsoft Office Excel», и для создания кинетических графиков использовалась программа «SigmaPlot 11.0».

Изучение влияния ультразвукового излучения на ход исследуемых процессов проводили при помощи лабораторной ультразвуковой установки ИЛ100-6/1.

2.1.3 Методика контроля температуры при проведении реакции в сонохимической активации

Для исследования влияния выходной мощности ультразвуковой (сонохимической) активации на реакцию конденсации 2-

(фениламино)бензойной кислоты в соответствующие акридоны использовалась лабораторная ультразвуковая установка ИЛ100-6/1 с рабочей частотой излучения 23500 Гц, выходной мощностью 630 Вт со ступенчатой регулировкой выходной мощности 50 % (315 Вт), 75 % (472.5 Вт), 100 % (630 Вт) номинальной выходной мощности.

Для проведения реакции циклизации 2-(фениламино)бензойной кислоты на приборе сонохимической активации проводили следующие подготовительные работы: сонород предварительно помещали в пробирку, наполненную 10-15 мл моторного масла (температура кипения около 350-400 °С). Данные меры предпринимались потому, что реакция циклизации проходит в среде полифосфорной кислоты, которая оказывает коррозионное воздействие на сонород.

Одной из основных сложностей использования прибора сонохимической активации является поддержание заданной температуры, поскольку при включении прибора температура быстро повышается, а при выключении быстро понижается.

В литературных источниках описано, что скорость нагрева и охлаждения прибора сонохимической активации может достигать свыше 10^{10} К/с. Циклизацию 2-(фениламино)бензойной кислоты обычно проводили при низких мощностях сонохимической активации при температуре реакционной смеси около 70 °С. Для поддержания заданного температурного режима использовали комбинацию мощностей прибора.

2.1.4 Приготовление пластинки для проведения кинетических исследований

Размечают хроматографическую пластику для нанесения 9 проб (место нанесения пробы на пластинке зависит от денситометрии). К верхнему краю пластины прикрепляют фильтровальную бумагу. Пластинку помещают в хроматографическую камеру, заполненную ацетоном и выдерживают в камере до тех пор, пока растворитель не достигнет верхнего края пластины.

Пластинку вынимают и сушат в сушильном шкафу при температуре 70 °С. Готовят раствор внутреннего стандарта, куда входят исходные вещества и продукты реакции в количестве по 0.01 г. В качестве растворителя используют 30 мл этанола (также можно использовать и другие аналогичные растворители).

Далее на неё наносят предварительно растворенные в этаноле пробы. Раствор внутреннего стандарта наносится первым, остальные пробы наносятся по порядку в зависимости от времени отбора пробы. (0,10,20,.....мин).

Затем пластинку подвергают элюированию, сканируют при помощи денситометра и обрабатывают при помощи программы «Сорбфил 1.8».

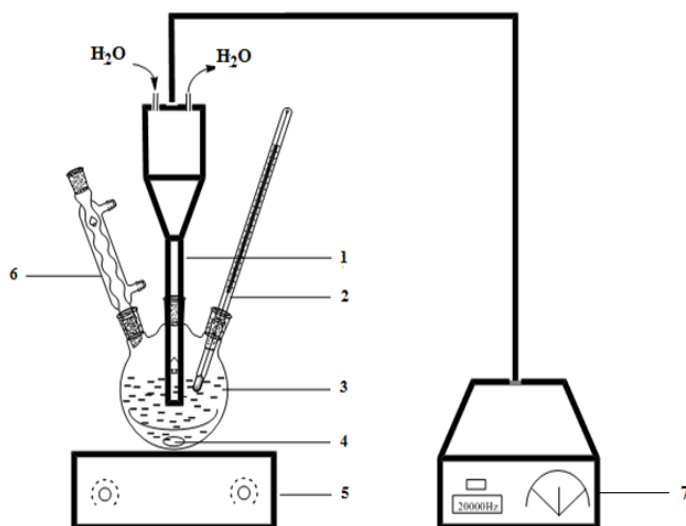
2.1.5 Общая методика синтеза 2-(фениламино)бензойных кислот по реакции Ульмана в условиях сонохимической активации

В круглодонную колбу емкостью 250 мл вносят 30 мл дистиллированной воды и растворяют в ней 7.66 г (0.19 моль) гидроксида натрия. После полного растворения добавляют 30 г (0.19) *o*-хлорбензойной кислоты и 0.22 моль соответствующего ароматического амина.

Затем в реактор погружают сонород, а температуру в реакторе выводят на заданную величину. Далее в реакционную смесь вносят 2 г хлорида меди (I) и порциями добавляют 19,30 г (0.22 моль) гидрокарбоната натрия. Смесь нагревают при перемешивании в необходимого времени, поддерживая температуру 90 °С, контролируя ход реакции методом ТСХ.

Далее реакционную смесь выливают в стакан с 500 мл горячей воды, добавляют раствор гидроксида натрия до рН 9-10, вносят 5 г активированного угля. Доводят до кипения, фильтруют.

Полученный фильтрат подкисляют 30 % соляной кислотой. Выпавший осадок отфильтровывают и промывают горячей (85 – 95 °С) водой до нейтральной среды высушивают при 100 °С.



Рисунок–2. Установка для проведения реакции Ульмана: 1 - сонород, 2 - термометр, 3 - колба с реакционной смесью, 4 - магнитный якорь, 5 - магнитная мешалка, 6 - холодильник, 7 - генератор сонохимической активации

2.1.6 Очистка технических 2-(фениламино)бензойных кислот

Полученную по реакции Ульмана техническую дифениламин-2-карбоновую (2-(фениламино)бензойную) кислоту диспергируют в воде, приливают 30 %-ный раствор щелочи (NaOH или KOH) до значения pH=11-12, для удаления следов исходного ароматического амина добавляют активированный уголь, кипятят раствор. Фильтруют от угля и подкисляют раствор 15 %-ной соляной кислотой.*

Осадок отфильтровывают, промывают продукт на фильтре горячей водой, высушивают и перекристаллизовывают из концентрированной уксусной кислоты.

*При выполнении кислотно-щелочной обработки нитрозамещённых соединений необходимо использовать как можно меньшее количество воды по причине того, что нитросоединения хорошо растворяются в воде.

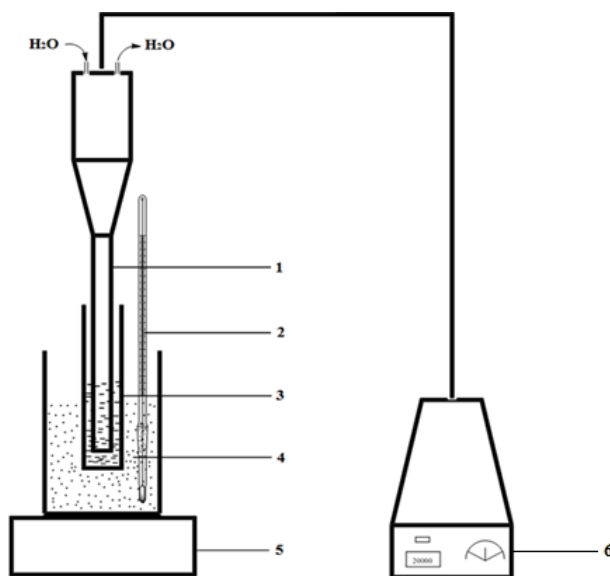
2.1.7 Циклизация 2-(фениламино)бензойной кислоты в толуоле с применением межфазного катализа

В горячей раствор 3 г (0.014 моля) 2-(фениламино)бензойной кислоты в 18 мл толуола, предварительно высушенного над P_2O_5 , вносят 2 г (0.014

моля) P_2O_5 и 3.1 (0.014 моля) триэтилбензиламмоний хлорида (ТЭБАХ). Полученную смесь кипятят при интенсивном перемешивании, по окончании реакции толуол удаляют в вакууме, к остатку прибавляют 50 мл горячей воды и 10 %-ный раствор Na_2CO_3 до щелочной реакции. Нерастворившуюся часть (акридон) отфильтровывают. Фильтрат после обработки активированным углем подкисляют 15 %-ной соляной кислотой для выделения не вступившей в реакцию 2-(фениламино)бензойной кислоты.

2.1.8 Циклизация 2-(фениламино)бензойных кислот в ПФК в условиях сонохимической активации

К 10 г (0,045 моль) 2-(фениламино)бензойной кислоты (ДФАКК) приливают 40 г ПФК с содержанием P_2O_5 $80 \pm 0,5$ % (0,225 моль P_2O_5). Смесь перемешивают без нагревания до исчезновения комочков твердой фазы. В реактор погружают сонород и выводят температуру в реакторе на заданную величину. По завершении процесса смесь выливают в 300 мл воды, нагретой до 80-90 °С. Продукт отфильтровывают, обрабатывают раствором карбоната натрия для удаления следов ДФАКК, фильтруют, осадок сушат при 90-100 °С. Выход продукта близкий к количественному.



Рисунок–3. Установка для проведения реакции циклизации 2-(фениламино)-бензойной кислоты: 1 - сонород, 2 - термометр, 3 - защитный стакан с силиконовым маслом, 4 - стакан с реакционной смесью, 5 - штатив, 6 - генератор сонохимической активации

2.1.9 Синтез акридонсульфокислоты в условиях сонохимической активации

К 4 мл 93,5±1 %-ой серной кислоты добавляют 2 г акридона. Смесь перемешивают без нагревания до образования однородной смеси. В реактор погружают сонород и выводят температуру в реакторе на заданную величину. По окончании реакции смесь выливают в 40 мл ледяной уксусной кислоты и оставляют на 8-10 часов. Выпавший осадок фильтруют, многократно промывают ледяной уксусной кислотой, а затем 25 мл ацетона. Выход составляет 2,96 г (81,31 %).

2.2 Определение количественного содержания веществ в смеси проб с помощью тонкослойной хроматографии с видеоденситометрией

Анализ проб реакционных смесей в ходе исследований осуществлялся с помощью видеоденситометра. Контроль расходования исходных компонентов и образования продуктов реакции осуществляли путем отбора проб из реакционной смеси через определенные промежутки времени. Для анализа отобранных проб использовали метод тонкослойной хроматографии с денситометрией, применяемый для качественного анализа реакционных смесей и определения чистоты продуктов реакций в синтезе производных акридонов [135,142-144].

Перед анализом, отобранные по ходу процесса микропробы растворяли в диметилформамиде так, чтобы концентрация каждого компонента была в пределах от 0,001 до 0,050 моль/л. Наличие в отобранных пробах фосфорной кислоты при растворении диметилформамидом не влияет на характеристики хроматограмм. Далее разбавленные пробы поочередно наносили микрокапилляром на хроматографическую пластину. Объем наносимой пробы 1±0,2 мкл. Затем пластину помещали в подготовленную хроматографическую камеру для элюирования. В качестве подвижной фазы использовали элюент специально подобранного состава. Пластины

высушивали в сушильном шкафу при температуре 80 ± 5 °С в течение 5 мин. Хроматограмму обрабатывали на видеоденситометре при длине волны 254 нм.

При обработке проэлюированной пластины с нанесенными разбавленными пробами получали таблицу относительных площадей пиков разделенных веществ и значения R_f каждого пика, по которым проводилась их идентификация.

Для расчета относительного содержания веществ в анализируемых пробах предварительно делали калибровку по каждому из компонентов смеси по методике [144]. По полученной таблице относительных площадей пиков веществ в стандартных растворах и известном количестве каждого компонента в стандартном растворе определяли отношение массы вещества к его относительной площади пика – K_i :

$$K_i = \frac{m_i}{S_i} \quad (2.1)$$

где m_i – масса i -го компонента в стандартной смеси, единицы массы; S_i – относительная площадь пика i -го компонента. Данные для каждого компонента усредняли и использовали для пересчета относительных площадей в анализируемых пробах в массовые доли W согласно формуле:

$$W_i = K_i \frac{S_i}{\sum_{j=1}^n K_j S_j} \quad (2.2)$$

где n – число всех компонентов [144,145].

Фактическое количество исходной 2-(фениламино)бензойной в первой пробе принимали за 100 %, а соответствующего акридона за 0 % С учетом молекулярных масс веществ значения массовых долей всех компонентов пересчитывали в степени накопления или расходования (в случае ДФАК). Примеры обработки экспериментальных данных приведены в таблицах (1) и (2).

Таблица–1

Определение отношения массы веществ в стандартном растворе к площади их пятен на примере смеси ДФАК, акридон

Вещество	R_f	Относительная площадь пика S, %	Масса вещества в пробе m, г	m/S
ДФАК	0.28	43.35	0.01	$2.30 \cdot 10^{-6}$
Акридон	0.85	94.88	0.01	$1.05 \cdot 10^{-6}$

Таблица–2

Пример расчета степени накопления акридона и расходования ДФАК при циклизации её в ПФК при 70 °С в условиях сонохимической активации

№ проб	Время, мин	Относительная площадь, S		Массовые доли, W		Степень накопления или расходования	
		ДФАК	Акридон	ДФАК	Акридон	ДФАК	Акридон
1	0	1	0	1	0	1	0
2	5	0.838	0.161	0.919	0.080	0.919	0.088
3	10	0.503	0.496	0.689	0.310	0.689	0.338
4	20	0.456	0.543	0.648	0.351	0.648	0.384
5	30	0.321	0.678	0.508	0.491	0.508	0.536
6	40	0.238	0.761	0.360	0.679	0.370	0.708
7	60	0.122	0.877	0.233	0.766	0.233	0.836
8	90	0.072	0.927	0.146	0.853	0.146	0.932
9	120	0.026	0.973	0.055	0.944	0.055	1.031

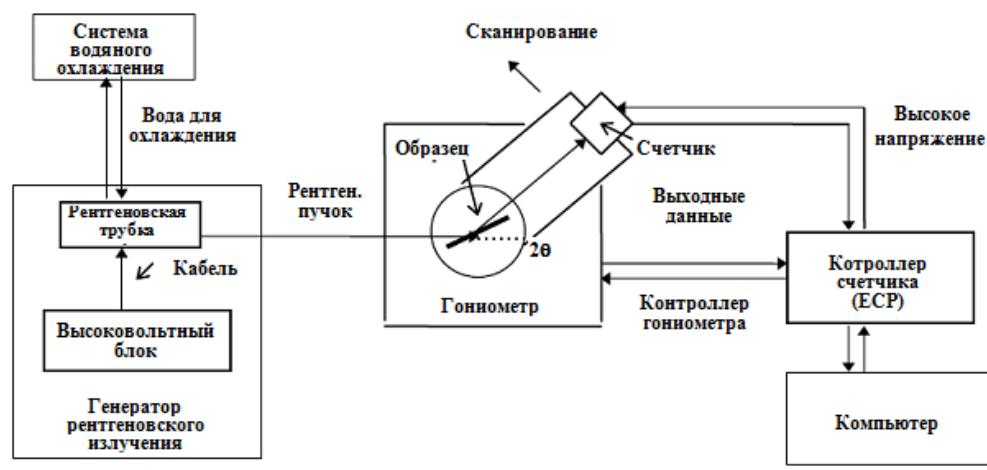
2.3 Методика проведения рентгеноструктурного анализа

2.3.1 Применяемое оборудование и условия эксперимента

Для исследования кристаллической структуры замещенных акридонов использовали рентгеновский дифрактометр MiniFlex II фирмы Rigaku (Япония), имеющий рентгеновскую трубку с анодом из меди (длина волны излучения $\lambda=15,4$ нм), напряжение на трубке 30 кВ, ток трубки 15 мА. Измерение дифрактограмм проводилось методом сканирования по углам 2θ ($\theta/2\theta$ - зависимое) в диапазоне углов от 5 до 80°. Выбор данного диапазона позволяет получить основные разрешенные рефлексы hkl фаз, присутствующих в исследуемых материалах. Скорость сканирования 1 градус в минуту, разрешение 0,01 градуса. Гониометр вертикального типа,

радиус 150 мм, скорость позиционирования по углу 2θ – 500° в минуту. Детектор SC-M (кристалл-сцинтиллятор NaI) с монохроматором на дифрагированный пучок. Для исследования поликристаллических образцов использовалась малоотражающая кремниевая кювета.

Блок-схема дифрактометра приведена на рисунке (4).



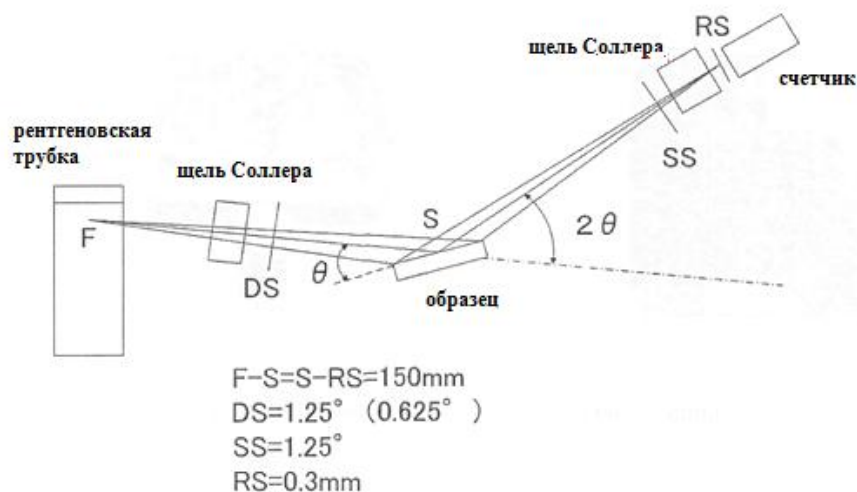
Рисунок–4. Блок-схема дифрактометра MiniFlex II

Гониометр вертикального типа, радиус 150 мм, скорость позиционирования по углу 2θ – 500° в минуту.

Детектор SC-M (кристалл-сцинтиллятор NaI) с монохроматором на дифрагированный пучок. Использование монохроматора на дифрагированный пучок позволяет выделить характеристическую K_{α} - линию и повысить отношение сигнал/фон.

Для исследования поликристаллических образцов использовалась малоотражающая кремниевая кювета с расположением вещества в плоскости [162].

В процессе проведения дифрактометрических измерений использовалась классическая схема фокусировки по Брэггу-Брентано. Она обеспечивает высокую интенсивность дифрагированного излучения и высокое разрешение. Оптическая схема дифрактометра приведена на рисунке (5).



Рисунок–5. Оптическая схема дифрактометра MiniFlex II

Рентгеновский пучок выходит из окна трубки под углом 6° относительно горизонтальной оси. При повороте образца на угол θ , счетчик (кристалл-детектор) поворачивается на угол 2θ . Дифрагированное излучение $I(2\theta)$ регистрируется в процессе $\theta/2\theta$ - сканирования.

В схеме используется варьируемая щель DS (не указана на схеме), которая устанавливается между фиксированной щелью DS и щелью Соллера. Эта щель при юстировке дифрактометра имеет ширину 0.1мм. Эта щель также позволяет удерживать постоянной площадь освещения пучком образца при его повороте по углу θ , что в итоге улучшает соотношение сигнал/фон в малых углах.

Щель DS задает угол расходимости первичного пучка и задает площадь освещения пучком образца. Щель фиксированная и стандартное значение угла расходимости - 1.25° . При съемке органических материалов можно задать значение 0.625° при проведении измерений в малых углах. В гониометре используются также приемные щели RS и щели SS, отсекающие паразитное рассеяние в воздухе и образце. Щель SS фиксированная и имеет стандартное значение $SS = 1.25^\circ$.

Щель $DS=0.625^\circ$ устанавливается в блок щелей DS сверху и используется при углах $2\theta < 20^\circ$. При стандартных измерениях $DS=SS=1.25^\circ$,

RS=0.3 (фиксированная). Щели Соллера ограничивают вертикальную расходимость, уменьшая асимметрию рефлексов со стороны меньших углов.

2.3.2 Обработка и анализ дифрактограмм

Обработка дифрактограмм проводилась с использованием программного обеспечения рентгеновского дифрактометра MiniFlex II (программы Peak Search, Integral Intensity и PDXL – лицензионные продукты Rigaku Corporation).

С помощью указанных программ выполнялись основные процедуры базовой обработки рентгеновских дифрактограмм, определялись положения и интегральные интенсивности отдельных рефлексов дифрактограмм и производилась предварительная подготовка данных для программ количественного анализа, определения размера кристаллитов и параметров ячейки.

Обработка дифрактограмм, в общем случае, подразумевает следующие основные процедуры:

- Коррекция интенсивности при переходе от варьируемых щелей к фиксированным;
- LPA коррекция (поправки Лоренца, поправки на поляризацию и поглощение);
- Сглаживание;
- Вычитание фона;
- Вычитание $K\alpha_2$;
- Поиск пиков.

В связи с тем, что съемка дифрактограмм проводилась с использованием фиксируемой щели $DS=0.625^\circ$ при обработке дифрактограмм использовалась соответствующая коррекция.

Использование монохроматора позволяет не применять поправку на поляризацию. Поправка Лоренца зависит от геометрии эксперимента. В случае порошковой дифракции, интенсивность дифрагированного

рентгеновского пучка обратно пропорциональна $\sin^2\theta \cos\theta$. Поправка на поглощение учитывает поглощение рентгеновского излучения образцом. Поглощение не зависит от угла θ и зависит только от формы и размера образца. В связи с применением нами малоотражающей кремниевой кюветы с малой толщиной образца, поправка на поглощение также не учитывалась.

Для осуществления сглаживания дифрактограмм в качестве рабочего рассматривался метод Савицкого-Голого в котором число точек сглаживания, необходимых для аппроксимации определяется автоматически исходя из средней полуширины рефлексов (ширине на половине высоты). Большинство полученных нами дифрактограмм не требовало сглаживания – в связи с достаточно высокой интенсивностью регистрируемых сигналов.

Применение монохроматора позволило также избежать необходимости проведения процедуры вычитания $K\alpha_2$, а вычитание фона было проведено ручным методом только для подготовки дифрактограммы 2-фторакридона к индексированию.

Поиск пиков проводился в автоматическом режиме, использующем метод поиска по вершинам пиков. При подготовке дифрактограммы 2-фторакридона к индексированию указание пиков проводилось в ручном режиме путем поиска по диапазонам с использованием графических средств программы CMPR [163].

Предварительное индексирование дифрактограммы 2-фторакридона, определение типа сингонии кристаллической решетки, а также кристаллографических параметров кристаллической решетки проводилось при помощи интегрированных в программу CMPR алгоритмов ITO (A fully automatic program for finding the unit cell from powder data) [164], DICVOL (Powder pattern indexing with the dichotomy method) [163,161] и TREOR (A semi-exhaustive trial-and-error powder indexing program for all symmetries)[165].

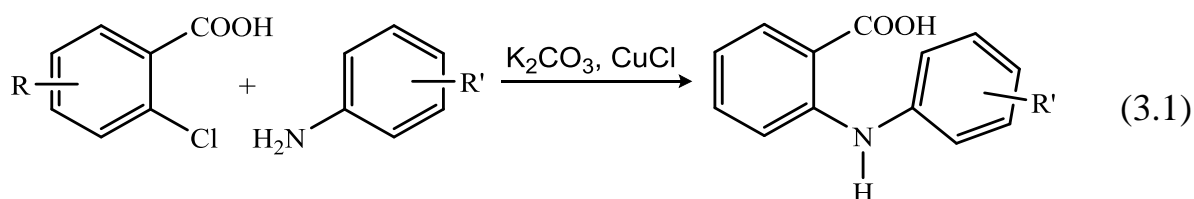
ГЛАВА 3 СИНТЕЗ ИСХОДНЫХ 2-(ФЕНИЛАМИНО)БЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ В УСЛОВИЯХ СОНОХИМИЧЕСКОЙ АКТИВАЦИИ

3.1 Изучение влияния сонохимической активации на синтез исходных 2-(фениламино)бензойных кислот

Существует несколько способов синтеза акридонов, из которых наиболее оптимальным является циклизация 2-(фениламино)бензойной (*N*-фенилантраниловой, дифениламин-2-карбоновой) кислоты, поэтому изучение синтеза данной кислоты является важным аспектом исследований.

Известны три основных способа получения *N*-фенилантраниловой и замещенных 2-(фениламино)бензойных кислот, но наиболее широкую известность приобрела конденсация с использованием значительных избытков анилина (или другого ароматического амина) в среде различных органических растворителей (чаще всего, бутилового, амилового или изоамилового спиртов) в присутствии медного катализатора. В качестве акцептора хлороводорода чаще всего используется карбонат калия (поташ).

При использовании нестойких и мало основных анилинов выход целевой 2-(фениламино)бензойной кислоты понижается [133]. Вышеуказанный способ предусматривает необходимую стадию отгонки с водяным паром избытка анилина и органического растворителя. Кроме того, при использовании значительного избытка анилина, конечный продукт реакции может получаться загрязненным. Как следствие, использование недостаточно чистых дифениламин-2-карбоновых кислот приводит в дальнейшем к получению загрязненных акридонов, которые уже не удастся очистить традиционными способами. Синтез дифениламин-2-карбоновых кислот мы проводили в соответствии с уравнением (3.1).



R : H, NO₂

R' : H, F, Br, CH₃, OCH₃

Использование органических растворителей, длительное время реакции, высокая температура ведения процесса, необходимость применения катализаторов, а также длительная процедура очистки продуктов реакции – причины, препятствующие применению метода получения 2-(фениламино)бензойной кислоты в обычных условиях.

Кроме того, при применении традиционного способа нагревания при проведении химических реакций в реакционной смеси создается градиент температуры. Это часто приводит к местному перегреву реакционных смесей, что может сопровождаться разложением продукта, субстрата и реагента. При применении альтернативного метода сонохимической активации, число элементарных актов химических превращений увеличивается, что дает лучшие результаты по сравнению с проведением реакции в традиционных условиях [159].

Таким образом, одной из задач исследования явилось изучение возможности синтеза 2-(фениламино)бензойной кислоты по реакции Ульмана в условиях сонохимической активации (СХА).

В применявшемся ультразвуковом приборе - лабораторной сонохимической установке ИЛ100-6/1 с рабочей частотой излучения 23500 Гц имеются три номинальные выходные мощности сонохимической активации: 50 % (315 Вт), 75 % (472.5 Вт), 100 % (630 Вт).

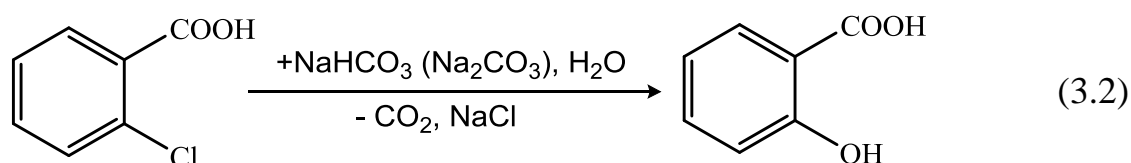
Нами осуществлен поиск оптимальных условий синтеза 2-(фениламино)бензойной кислоты. Был осуществлён синтез 2-(фениламино)бензойной кислоты из *o*-хлорбензойной кислоты и анилина при использовании в качестве растворителя воды, карбоната или гидрокарбоната натрия в качестве акцептора хлороводорода и хлорида меди (I) в качестве катализатора реакции Ульмана.

При проведении реакции в реакционных смесях наблюдается сильное пенообразование, поскольку при взаимодействии *o*-хлорбензойной кислоты с

гидрокарбонатом натрия выделяется углекислый газ, и реакционная масса изменяет цвет (цвет реакционной смеси зависит от заместителя анилина). После завершения реакции смеси образуют густую суспензию.

Показано, что замещение атома хлора в бензольном кольце проходит довольно трудно, однако, для 2-галокарбоновая кислота в присутствии меди, благодаря образованию комплекса, облегчается нуклеофильное замещение. Образовавшийся медный комплекс разрушается в щелочной среде [134].

При синтезе 2-(фениламино)бензойной кислоты, одной из побочных реакций данного процесса является реакция гидролиза, которая проходит с образованием салициловой кислоты (уравнение 3.2).



Известно, что 2-хлор-нитрозамещенные бензойные кислоты не гидролизуются в присутствии меди и карбоната калия при температуре 100 °С; при повышении температуры реакционной смеси до 150 °С при использовании карбоната калия образуются соответствующие нитросалициловые кислоты [134], поэтому можно было ожидать, что выбранные нами условия проведения реакции не приведут к заметному гидролизу исходных 2-хлорбензойных кислот.

Синтез дифениламин-2-карбоновой кислоты в условиях разных выходных мощностей ультразвукового излучения (сонохимической активации) проводили при различных мольных соотношениях *o*-хлорбензойной кислоты и анилина, количество карбоната калия и воды оставалось постоянным; результаты эксперимента представлены в таблице (3).

Результаты исследований синтеза 2-(фениламино)бензойной кислоты в условиях сонохимической активации (при 100 °С)

Номер эксперимента	Мольное соотношение <i>o</i> -ХБК: анилин	Акцептор НСІ	Мощность ультразвукового излучения, Вт (в % от номинальной)	Продолжительность процесса, мин	Выход продукта, %
1	1:1	K ₂ CO ₃	472.5 (75)	150	40-45
2	1:1	K ₂ CO ₃	472.5 (75)	180	64-65
3	1:1	Na ₂ CO ₃	472.5 (75)	150	65-69
4	1:1	Na ₂ CO ₃	472.5 (75)	180	70-72
5	1:1	NaHCO ₃	472.5 (75)	180	82-83
6	1:1	NaHCO ₃	315 (50)	180	74-75
7	1:1	NaHCO ₃	630 (100)	120	80-81
8	1:1.1	NaHCO ₃	630 (100)	120	83-84
9	1:1.3	NaHCO ₃	630 (100)	120	85-86

Исходя из полученных результатов можно сделать вывод, что мощность сонохимической активации оказывает влияние на скорость реакции: чем выше мощность излучения, тем выше скорость реакции и выход целевой 2-(фениламино)бензойной кислоты. Найдено, что в исследованных условиях сонохимической активации вклад реакции гидролиза *o*-хлорбензойной кислоты в салициловую кислоту меньше, чем в традиционных условиях проведения реакции. При этом продолжительность процесса сокращается в 2 раза по сравнению с традиционными условиями [135]. Результаты показали, что наибольший выход продукта получается при использовании в качестве акцептора НСІ гидрокарбоната натрия, который является амфолитом и способен мягко регулировать значение рН среды в реакционной смеси.

Таким образом, при высокой (полной) мощности ультразвукового излучения (сонохимической активации) оптимальным мольным соотношением *o*-хлорбензойной кислоты и анилина является соотношение 1:1.1.

Кроме того, нами показано (таблица 3), что при синтезе 2-(фениламино)бензойной кислоты как в классических условиях, так и в условиях сонохимической активации необходимо контролировать рН среды реакционных смесей. Следует отметить, что полученные нами данные противоречат результатам работы [136], авторы которой утверждают, что в случае воздействия сонохимической активации рН среды не оказывает влияния на ход реакции анилина с *o*-хлорбензойной кислотой.

Таким образом, на примере реакции *o*-хлорбензойной кислоты с анилином в условиях сонохимической активации нами были выявлены оптимальные условия проведения процесса:

- максимальная мощность ультразвукового излучения (сонохимической активации), генерируемая используемой нами установкой;

- мольное соотношение *o*-хлорбензойная кислота : анилин, равное 1:1.1; использование в качестве акцептора HCl гидрокарбоната натрия.

В указанных условиях нами были синтезированы замещённые дифениламин-2-карбоновые кислоты. Результаты эксперимента представлены в таблице (4).

Таблица–4

Результаты экспериментов по синтезу замещённых дифениламин-2-карбоновых кислот в условиях сонохимической активации при температуре 100 °С

Дифениламин -2-карбоновая кислота	Продол- жительность процесса, час	Выход продук- та, %	Темпера- тура плавле- ния, °С	Брутто- формула	Мол. масса	Вычислено			Найдено		
						С	Н	N	С	Н	N
Н	2.0	84.43	192-193	$C_{13}H_{11}NO_2$	213.23	73.23	5.20	6.57	73.13	5.30	6.47
2'-F	3.0	45.12	203-204	$C_{13}H_{10}FNO_2$	231.22	67.53	4.36	6.06	67.63	4.46	5.96
4'-F	3.0	52.20	207-208	$C_{13}H_{10}FNO_2$	231.22	67.53	4.36	6.06	67.43	4.26	6.16
2'-Cl	3.0	48.71	199-200	$C_{13}H_{10}ClNO_2$	247.68	63.04	4.07	5.66	63.14	3.97	5.76
2'-CH ₃	3.0	70.24	199-200	$C_{14}H_{13}NO_2$	227.26	73.99	5.77	6.16	73.89	5.87	6.06
4'-CH ₃	3.0	85.78	190-192	$C_{14}H_{13}NO_2$	227.26	73.99	5.77	6.16	73.89	5.87	6.06
2'-OCH ₃	3.0	78.71	181-182	$C_{14}H_{13}NO_3$	243.26	69.12	5.39	5.76	69.22	5.49	5.66
3'-OCH ₃	3.0	76.24	139-140	$C_{14}H_{13}NO_3$	243.26	69.12	5.39	5.76	69.02	5.29	5.86
4'-OCH ₃	2.5	85.48	187-188	$C_{14}H_{13}NO_3$	243.26	69.12	5.39	5.76	69.23	5.40	5.65

Как видно из представленных данных, в условиях сонохимической активации удается достичь весьма высоких выходов (75-88 %) замещенных дифениламин-2-карбоновых кислот за весьма непродолжительное время – 2-3 часа.

Сравнение полученных нами результатов с результатами, полученными в традиционных условиях [135], показывает, что аналогичные выходы в традиционных условиях достигаются за 4-6 часов.

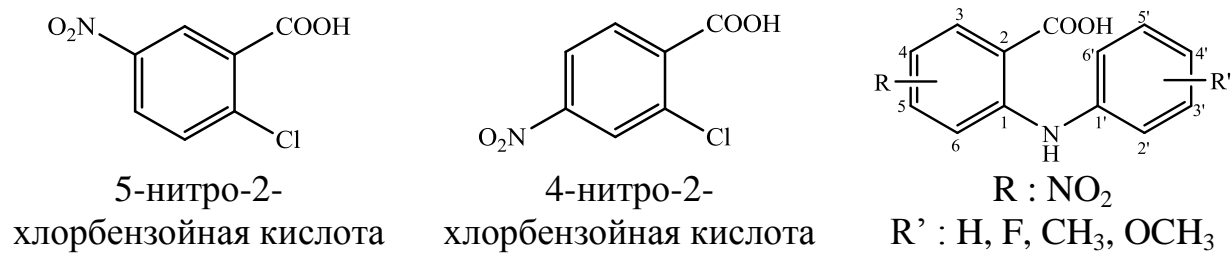
Таким образом, использование сонохимической активации в синтезе дифениламин-2-карбоновых кислот позволяет сократить продолжительность реакции на 30-50 % по сравнению с традиционными условиями проведения процесса.

3.2 Исследование влияния катализатора в синтезе нитрозамещённых 2-(фениламино)бензойных кислот

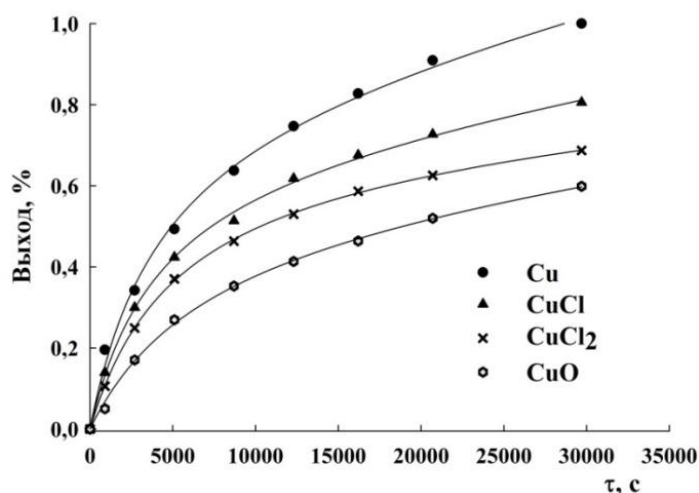
При проведении конденсации Ульмана использование катализатора играет важную роль. Известно, что порошок меди является наиболее активным катализатором и чаще всего используется при проведении реакции Ульмана в традиционных условиях. Подвижность галогена в кольце бензола значительно увеличивается при добавлении меди в качестве катализатора [137].

В литературе до сих пор нет единого мнения о механизме конденсации Ульмана, в частности, существует мнение, что катализаторы играют роль не только активаторов реакции, но и выступают в качестве акцептора галогена, а также способны участвовать в образовании промежуточных медьорганических соединений [138].

В литературе описано влияние катализатора на проведение конденсации Ульмана, но отсутствуют сведения о влиянии катализатора на ход реакции в условиях сонохимической активации. В связи с этим нами было изучено влияние катализатора на реакцию Ульмана в синтезе 5-нитро-4'-метил дифениламин-2-карбоновой кислоты в условиях сонохимической активации.



Кинетические кривые накопления 5-нитро-4'-метил дифениламин-2-карбоновой кислоты показаны на рисунке (6).



Рисунок–6. Кинетические кривые накопления 5-нитро-4'-метил дифениламин-2-карбоновой кислоты при температуре 100 °С с использованием разных катализаторов в условиях сонохимической активации

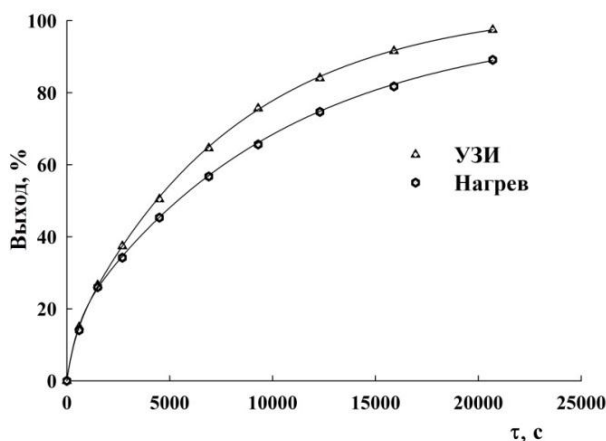
Как видно из рисунка, использование в качестве катализатора металлической меди Cu является наиболее эффективным и обеспечивает наиболее высокий выход продукта. Методом ТСХ установлено, что в одинаковых временных отрезках при использовании металлической меди в качестве катализатора в реакционной смеси не обнаруживаются исходные соединения. Практический выход 5-нитро-4'-метил дифениламин-2-карбоновой кислоты составляет 80 %. При использовании других катализаторов, выход реакции составляет 66 % с CuCl, 52 % с CuCl₂ и 43 % с CuO (таблица 5).

Результаты экспериментов по синтезу 5-нитро-4'-метил дифениламин-2-карбоновой кислоты с использованием различных катализаторов

Катализатор	Продолжительность процесса	Температура, °С	Выход, %
Cu	8ч 30мин	100	80
CuO	13ч	100	66
CuCl	8ч 30мин	100	52
CuCl ₂	9ч	100	43

Исходя из продолжительности процесса выхода конечного продукта реакции, можно заключить, что активность катализатора уменьшается в ряду Cu > CuCl > CuCl₂ > CuO.

Также было изучено влияние сонохимической активации на реакцию конденсации 4-нитро-2-хлорбензойной кислоты и *n*-толуидина при использовании в качестве катализатора металлической меди (Cu). Результаты показаны на рисунке (7).



Рисунок–7. Кинетические кривые накопления 5-нитро-4'-метил дифениламин-2-карбоновой кислоты при температуре 100 °С с использованием катализатора Cu: в условиях сонохимической (ультразвуковой, УЗИ) активации и в термических условиях

Как видно, в условиях сонохимической активации выход целевого продукта за 5 часов достигает 97 %, в это время в традиционных условиях выход продукта составляет только 83 %. Таким образом, проведение реакции

в условиях сонохимической активации позволяет получить выход продукта на 10-50 % больше по сравнению с традиционными условиями.

3.3 Исследование влияния заместителя на выход продукта и время процесса в синтезе нитрозамещенных 2-(фениламино)бензойных кислот в термических условиях и в условиях сонохимической активации

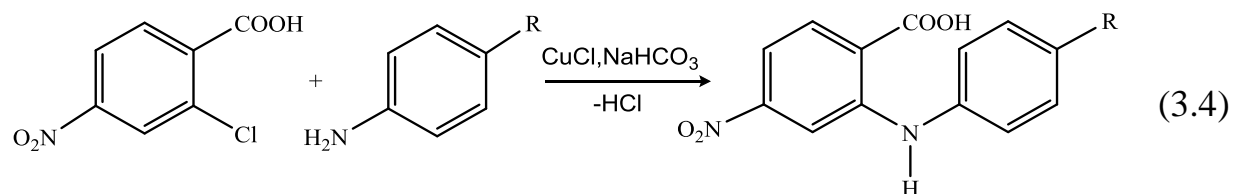
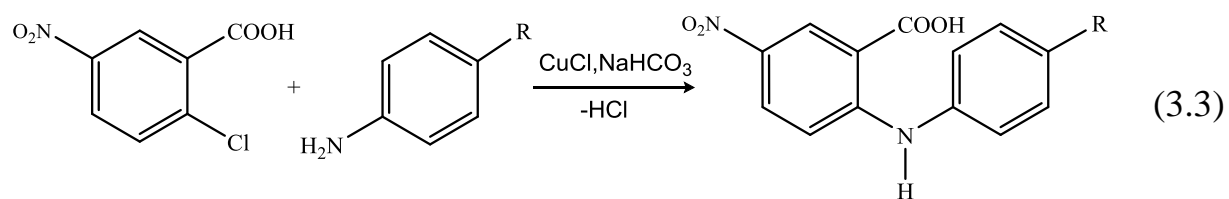
Повышение выхода и скорость реакции образования замещенных дифениламин-2-карбоновых (2-(фениламино)бензойных) кислот значительно зависит от влияния электрон-акцепторной и электрон-донорной группы в орто- или пара- положении по отношению к атому хлора в молекуле *o*-хлорбензойной кислоты [139]. В связи с этим нами было изучено влияние заместителя в молекуле *o*-хлорбензойной кислоты и ароматического амина на ход реакции.

В качестве замещенных *o*-хлорбензойных кислот нами были взяты 4-нитро-2-хлорбензойная и 5-нитро-2-хлорбензойная кислоты, а в качестве ароматических аминов – анилин, *n*-фторанилин, *n*-толуидин, *n*-анизидин.

В литературе описан классический механизм нуклеофильного ароматического замещения при наличии электроноакцепторных групп (например, NO₂) в ароматическом кольце бензола в орто-, пара- и мета-положении по отношению к атому галогена. При наличии нитрогруппы в орто- и пара- положении отрицательный заряд делокализован на атоме кислорода, принадлежащему NO₂-группе, поэтому, реакции нуклеофильного ароматического замещения легко протекают лишь с арилгалогенидами, содержащими электроноакцепторные заместители в орто- или пара-положении [140].

Поскольку в доступной нам литературе отсутствовали сведения о выходах замещенных 4-нитро- и 5-нитро-дифениламин-2-карбоновых кислот, полученных в традиционных условиях, нами был осуществлен их синтез в традиционных термических условиях и в условиях сонохимической активации.

Найдено, что 5-нитро-2-хлорбензойная кислота является более активной в рассмотренных реакциях, атом хлора в ее молекуле легко замещается аминогруппой анилина.



Результаты экспериментов представлены в таблице (6).

Таблица–6

Результаты экспериментов по синтезу замещенных 4-нитро-дифениламин-2-карбоновых кислот и 5-нитро-дифениламин-2-карбоновых кислот в термических условиях и в условиях сонохимической активации при температуре 100 °С

Дифениламин-2- карбоновая кислота	Продолжитель- ность процесса, час		Выход продукта, %		Темпера- тура плавления	Брутто- формула	Мол. масса	Вычислено			Найдено		
	Нагрев	СХА	Нагрев	СХА				С	Н	N	С	Н	N
4-NO ₂	10	6	52	53	240-241	C ₁₃ H ₁₀ N ₂ O ₄	258.23	60.47	3.90	10.85	60.97	3.40	10.35
4-NO ₂ -2'-CH ₃	20	-	25	-	253-254	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₄	272.26	61.76	4.44	10.29	62.26	3.94	10.79
4-NO ₂ -4'-CH ₃	5	4	78	77	259-260	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₄	272.26	61.76	4.44	10.29	61.29	4.94	9.79
5-NO ₂	13	6	50	59	235-236	C ₁₃ H ₁₀ N ₂ O ₄	258.23	60.47	3.90	10.85	61.07	4.50	10.25
5-NO ₂ -4'-F	19	7	59	63	249-250	C ₁₃ H ₉ FN ₂ O ₄	276.22	56.53	3.28	10.14	57.13	3.88	10.74
5-NO ₂ -4'-CH ₃	9	6	69	70	228-229	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₄	272.26	61.76	4.44	10.29	62.36	3.98	10.85
5-NO ₂ -4'- OCH ₃	20	10	85	90	230-231	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₅	288.26	58.33	4.20	9.72	58.95	4.89	8.82

Как видно из таблицы (6), реакции с участием 4-нитро-2-хлорбензойной кислоты протекают несколько медленнее, чем реакции с участием 5-нитро-2-хлорбензойной кислоты. При использовании 5-нитро-2-хлорбензойной кислоты реакция протекает, но продолжительность процесса весьма велика, особенно в термических условиях.

Все исследованные нами амины, кроме *n*-фторанилина и *n*-толуидина, дают высокий выход продукта в реакции с 5-нитро-2-хлорбензойной кислотой. В то же время показано, что 5-нитродифениламин-2-карбоновая кислота была выделена с более высоким выходом, чем 4-нитродифениламин-2-карбоновая кислота. Мы связываем это с тем, что 4-нитродифениламин-2-карбоновая кислота весьма легко растворима в воде, и, следовательно, ее потери при выделении из реакционной смеси весьма значительны.

Наличие заместителя в молекуле анилина также влияет на продолжительность процесса. Электронодонорный заместитель в орто- и пара-положении по отношению к аминогруппе усиливает ее нуклеофильные свойства и облегчает реакцию замещения галогена. Замещенные анилины легко вступают во взаимодействие с электрофильными реагентами. Качественно нуклеофильность аминов можно оценить, сравнивая константы их основности (таблица 7) [141].

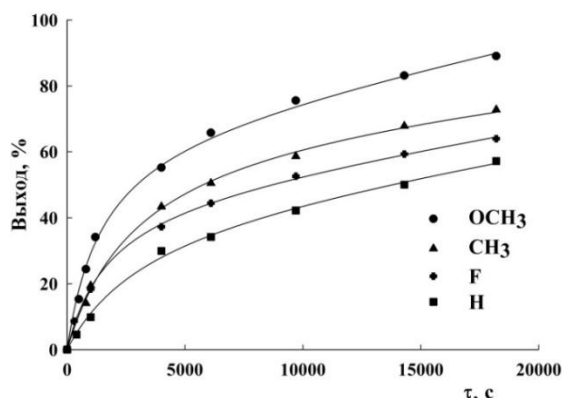
Таблица–7

Константы основности используемых ароматических аминов [141]

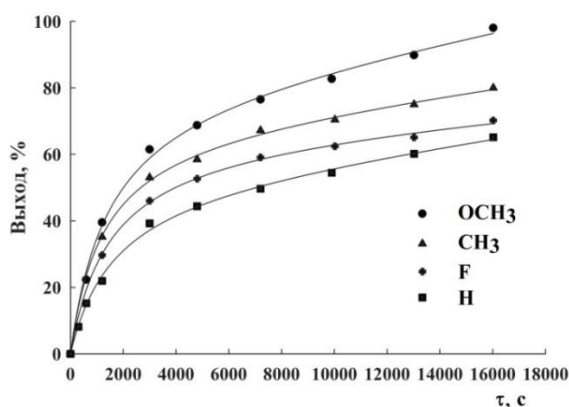
Анилин замещённые реактивы	K_b	pK_b
<i>o</i> -Толуидин	2.47×10^{-10}	9.60
Анилин	3.80×10^{-10}	9.42
<i>n</i> -фторанилин	4.50×10^{-10}	9.34
<i>n</i> -толуидин	1.32×10^{-9}	8.87
<i>n</i> -анизидин	2.00×10^{-9}	8.69

Из кинетические кривых накопления 5-нитро-дифениламин-2-карбоновых кислот (рисунки 8 и 9) в традиционных условиях и условиях сонохимической активации при температуре 100 °С с металлической медью в

качестве катализатора видно, что полученные нами результаты хорошо согласуются с данными об основности исследованных аминов.



Рисунок–8. Кинетические кривые накопления 5-нитро-дифениламин-2-карбоновых кислот при температуре 100 °C в термических условиях



Рисунок–9. Кинетические кривые накопления 5-нитро-дифениламин-2-карбоновых кислот при температуре 100 °C в условиях ультразвуковой активации

Таким образом, показано, что проведение реакции в условиях сонохимической активации позволяет сократить ее продолжительность в некоторых случаях почти в три раза, как, например, в реакции с 4-фторанилином.

3.4 Идентификация полученных 2-(фениламино)бензойных кислот

Структура полученных 2-(фениламино)бензойных кислот подтверждена методами ИК, УФ- спектроскопии и хроматомасс-спектрометрии. Результаты представлены в таблице (8).

В УФ-спектре 2-(фениламино)бензойной кислоты наблюдаются два максимума поглощения в области 304 и 289 нм. Для нитрозамещенных соединений, в основном, наблюдается одна широкая полоса поглощения с максимумом в области 364 нм. В УФ-спектрах 2'-галогензамещенных дифениламин-2-карбоновых кислот наблюдается одна полоса поглощения в диапазоне 304-296 нм, а для 4'-фтордифениламин-2-карбоновой кислоты – 2 полосы с максимумами в области 329 и 295 нм. В спектрах метил- и метоксизамещенных кислот наблюдаются полосы поглощения в области 335 и 294 нм и при 314 и 292 нм соответственно.

ИК-спектры 2-(фениламино)бензойных кислот характеризуются несколькими интенсивными полосами поглощения. Для производных 2-(фениламино)бензойных кислот в области $1660-1650\text{ см}^{-1}$, наблюдаются полосы поглощения, соответствующие валентным колебаниям карбонильной группы. Присутствие водородных связей подтверждается несколько расширенными полосами, соответствующими валентным колебаниям группы N–H в области $3300-3500\text{ см}^{-1}$. В области около $2800-3100\text{ см}^{-1}$ наблюдается широкая полоса поглощения, характерная для валентных колебаний O–H групп, связанных водородной связью. Полосы поглощения в области $1400-1600\text{ см}^{-1}$ обусловлены колебаниями C–C– ароматических колец и в области $2600-3100\text{ см}^{-1}$ показаны полосы для C–N связи. Наличие интенсивных полос поглощения в области $1200-1300\text{ см}^{-1}$ спектра объясняется колебаниями связи C–O.

В инфракрасных спектрах определение галогенсодержащих соединений затруднено, поскольку поглощение C–X группы происходит в очень низких частотах (область “отпечатков пальцев”) [146]. Поэтому для более достоверной идентификации дифениламин-2-карбоновых кислот, в том числе и галогензамещенных, был использован метод хроматомасс-спектрометрии.

Таблица–8

Данные УФ- и ИК- и масс-спектров синтезированных дифениламин-2-кабоновых кислот

Дифенил-амин-2-карбоновая кислота	Отношение элюента	Rf	УФ-спектр (этанол) (λ_{\max} , нм)	ИК (ν, cm^{-1})	Молекулярная масса	Брутто-формула	[M ⁺]
Н	Толуол: Ацетон:Этанол (10:3:2)	0.22	304, 289	1.О–Н (3433) (898) 2.N–Н (3337) (744) 3.=C–Н sp^2 (2800–3100) 4.C=O (1656) 5.C=C аромат (1400–1600) 6.C–O–Н и C–N (1261)	213.24	$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_2$	[M+H] ⁺ 214
2'-F	Толуол: Ацетон:Этанол (10:3:2)	0.22	304	1.О–Н (3435) (898) 2.N–Н (3321) (752) 3.=C–Н sp^2 (2800–3100) 4.C=O (1651) 5.C=C аромат (1400–1600) 6.C–O–Н и C–N (1263)	231.23	$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{FNO}_2$	[M+H] ⁺ 232
4'-F	Толуол: Ацетон:Этанол (10:3:2)	0.18	329,295	1.О–Н (3437) (898) 2.N–Н (3335) 3.=C–Н sp^2 (2800–3100) 4.C=O (1656) 5.C=C аромат (1400–1600) 6.C–O–Н и C–N (1263)	231.23	$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{FNO}_2$	[M+H] ⁺ 232

Продолжение таблицы–8

2'-Cl	Толуол: Ацетон:Этанол (10:3:2)	0.24	296	1.O–H (3437) (893) 2.N–H (3296) (752) 3.=C–H sp ² , (2800–3100) 4.C=O (1651) 5.C=C аромат (1400–1600) 6.C–N (1257)	247.68	C ₁₃ H ₁₀ ClNO 2	[M+H] ⁺ 248
2'-CH ₃	Бензол:Ацетон :Уксусная кислота (10:3:4)	0.24	355,294	1.O–H (3437) (893) 2.N–H (3310) (752) 3.=C–Hsp ² ,sp ³ (2800–3100) 4.C=O (1647) 5.C=C аромат (1400–1600) 6.C–N (1257)	227.26	C ₁₄ H ₁₃ NO ₂	[M+H] ⁺ 228
4'-CH ₃	Толуол: Ацетон:Этанол (10:3:2)	0.23	337,292, 208,205	1.O–H (3437) (904) 2.N–H (3327) (752) 3.=C–Hsp ² ,sp ³ (2800–3100) 4.C=O (1651) 5.C=C аромат (1400–1600) 6.C–N (1261)	227.26	C ₁₄ H ₁₃ NO ₂	[M+H] ⁺ 228

Продолжение таблицы–8

2'-OCH ₃	Толуол: Ацетон:Этанол (10:3:2)	0.21	314,292	1.O–H (3418) (888) 2.N–H (3356) (758) 3.=C–H sp ² ,sp ³ (2800-3100) 4.C=O (1656) (1257) 5.C=C аромат (1400–1600) 6.C–N (1257) 7.C–O метокси (1024,1238)	243.26	C ₁₄ H ₁₃ NO ₃	[M+H] ⁺ 244
3'-OCH ₃	Толуол: Ацетон:Этанол (10:3:2)	0.18	298,214	1.O–H (3437) (879) 2.N–H (3333) (748) 3.=C–Hsp ² ,sp ³ (2800–3100) 4.C=O (1660) (1273) 5.C=C аромат (1400–1600) 6.C–N (1273) 7.C–O метокси (1045,1244)	243.26	C ₁₄ H ₁₃ NO ₃	[M+H] ⁺ 244
4'-OCH ₃	Толуол: Ацетон:Этанол (10:3:2)	0.18	334,290, 214	1.O–H (3437) (916) 2.N–H (3329) (752) 3.=C–Hsp ² ,sp ³ (2800–3100) 4.C=O (1664) (1269) 5.C=C аромат (1400–1600) 6.C–N (1242) 7.C–O метокси (1030,1172)	243.26	C ₁₄ H ₁₃ NO ₃	[M+H] ⁺ 244

Продолжение таблицы–8

5-NO ₂ -4'-F	Толуол: Ацетон:Этанол : 1%HCl (5:5:5:0.1)	0.65	364,340, 293,286, 281	1.O–H (3439) (893) 2.N–H (3342) 3.=C–H sp ² (2800–3100) 4.C=O (1664) 5.C=C аромат (1400–1600) 6.C–N (1253) 7.NO ₂ (1427) (1535)	276.22	C ₁₃ H ₉ FN ₂ O ₄	[M+H] ⁺ 277
5-NO ₂ -4'- CH ₃	Толуол: Ацетон:Этанол : 1%HCl (5:5:5:0.1)	0.63	364,294, 283,273	1.O–H (3443) (893) 2.N–H (3356) 3.=C–H sp ² (2800–3100) 4.C=O (1680) 5.C=C аромат (1400–1600) 6.C–N (1257) 7.NO ₂ (1346) (1531)	272.26	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₄	[M+H] ⁺ 273
5-NO ₂ -4'- OCH ₃	Толуол: Ацетон:Этанол : 1%HCl (5:5:5:0.1)	0.64	364,295, 280,277	1.O–H (3443) (893) 2.N–H (3356) 3.=C–H sp ² (2800-3100) 4.C=O (1680) 5.C=C аромат (1400–1600) 6.C–N (1257) 7.NO ₂ (1346) (1531)	288.26	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₅	[M+H] ⁺ 289

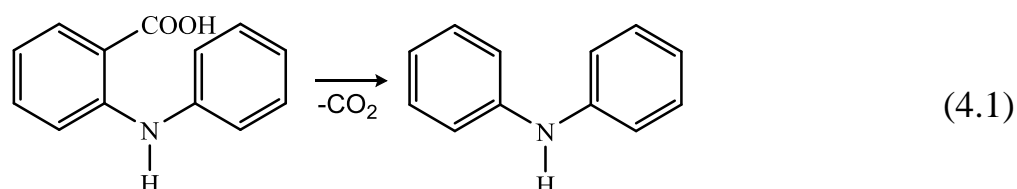
ГЛАВА 4 СИНТЕЗ АКРИДОНОВ В УСЛОВИЯХ СОНОХИМИЧЕСКОЙ АКТИВАЦИИ

4.1 Реакция циклизации 2-(фениламино)бензойной кислоты в условиях сонохимической активации

Перед детальным изучением циклизации дифениламин-2-карбоновых кислот (ДФАКК) (2-(фениламино)бензойных кислот) в условиях сонохимической активации прежде всего, предстояло выяснить влияние характера циклизующего агента на ход реакции циклизации и состав продуктов реакции.

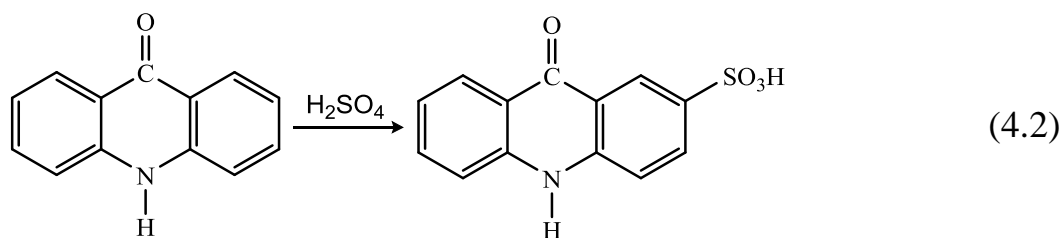
Для этого в условиях сонохимической активации 2-(фениламино)бензойную кислоту подвергли циклизации в 85 %-ной фосфорной кислоте при температуре 130 °С в течение 2 часов.

Методами тонкослойной хроматографии (ТСХ) и хроматомасс-спектрометрии показано, что в указанных условиях акридон образуется в малых количествах, а основным продуктом реакции является дифениламин, выход которого составил 96 %. Аналогично протекает процесс в 50 %-ной серной кислоте.



Сравнивая результаты, полученные нами в условиях сонохимической активации, с результатами, полученными ранее в традиционных условиях [140,144], можно отметить, что, в отличие от традиционных условий, в условиях сонохимической активации декарбоксилирование ДФАКК проходит с выходами, близкими к количественным. Тогда как в традиционных условиях за аналогичный промежуток времени дифениламина в смеси образуется не более 20 %.

При использовании концентрированной серной кислоты (93,4 %) наряду с основной реакцией образования акридона идет также побочная реакция – сульфирование образующегося акридона по схеме:



Причем акридон-2-сульфо кислота оказывается основным продуктом реакции, а выход целевого акридона не превышает 30 %, в отличие от традиционных условий, в которых выход акридона более 80 %.

Ранее было показано [140,144], что полифосфорная кислота является наиболее оптимальным циклизирующим агентом для данной реакции. Поэтому в дальнейшем в качестве циклизирующего агента нами использовалась полифосфорная кислота (ПФК) с содержанием P_2O_5 не ниже $80 \pm 0,5$ %. Соотношение ДФАКК : ПФК составляло 1:4 по массе, поскольку ранее было показано, что это соотношение является оптимальным [140,144].

Нами исследовано влияние температуры на продолжительность процесса циклизации 2-(фениламино)бензойной кислоты и выход акридона. Для этого 10 г 2-(фениламино)бензойной кислоты и 40 г полифосфорной кислоты смешивали в реакционном сосуде до однородной суспензии. После чего в реактор погружали сонород и выводили температуру на заданную величину. После окончания реакции реакционные смеси выливали в стакан с 500 мл горячей воды, где акридон выпадал в виде желтого осадка. Чтобы удалить следы исходного вещества осадок растворяли в растворе карбоната натрия, после чего промывали и высушивали. Результаты экспериментов представлены в таблице (9).

Влияние температуры на циклизацию дифениламин-2-карбоновой кислоты в ПФК с содержанием $80 \pm 0,5$ %

№ опыта	Т, °С	Подолжительность процесса		Выход акридона, %	
		В традиционных условиях [140]	В условиях СХА	В традиционных условиях [140]	В условиях СХА
1	70±2	8ч	3ч	99.8	99.3
2	80±2	7ч	2ч 40мин	99.8	99.4
3	90±2	3ч	2ч	99.8	99.4
4	100±2	1ч 15мин	1ч	99.6	99.4

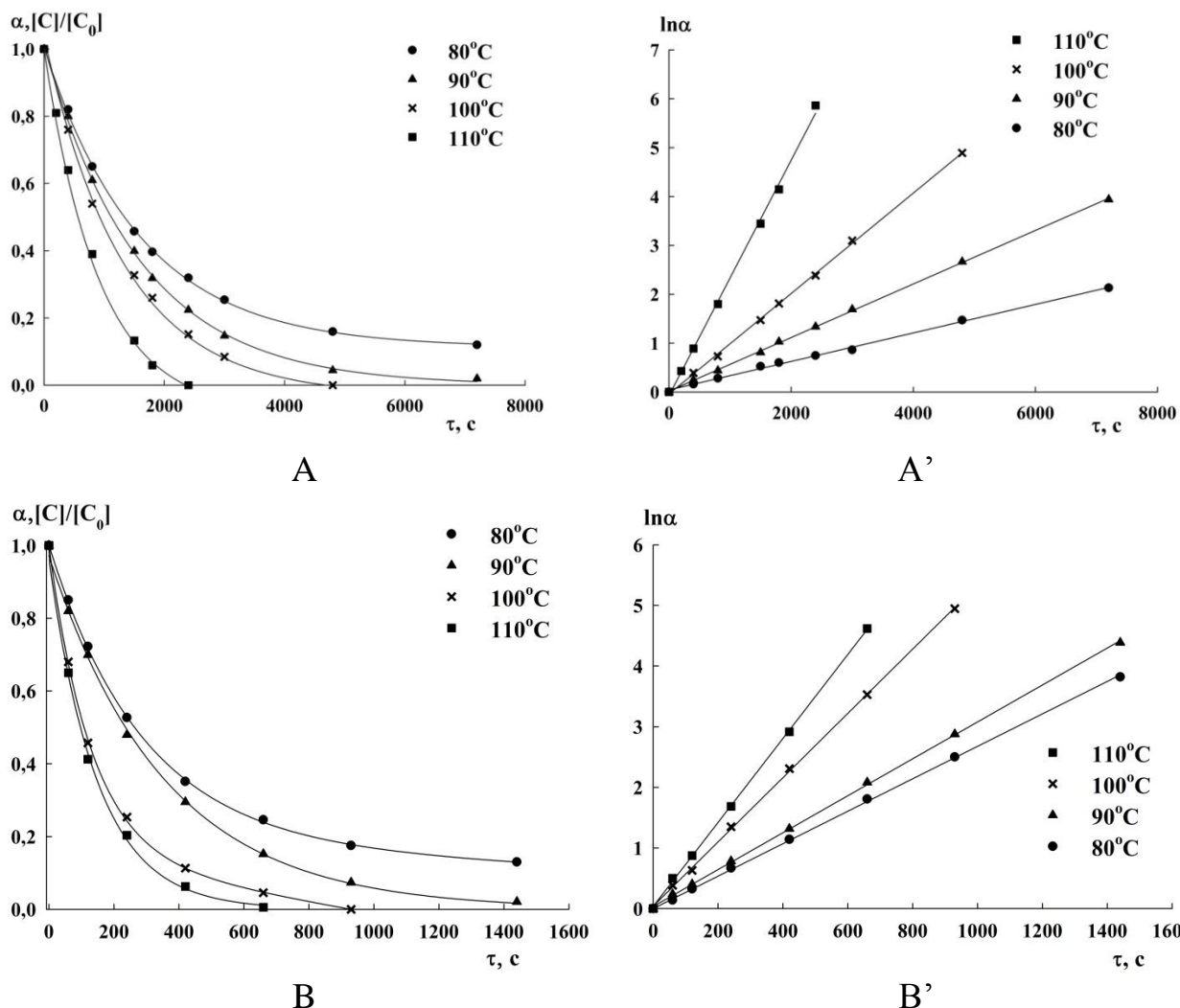
Выходы целевого акридона, так же, как и в традиционных условиях, оказались близки к количественным, а продолжительность реакции в условиях сонохимической активации значительно сокращается при температурах ниже 100 °С. При 100 °С использование сонохимической активации сокращает время реакции не менее чем на 20 %.

4.2 Определение кинетических параметров реакции циклизации 2-(фениламино)бензойных кислот в условиях сонохимической активации

Нами были определены кинетические параметры внутримолекулярной конденсации дифениламин-2-карбоновых (2-(фениламино)бензойных) кислот с использованием численных методов интегрирования уравнения скорости реакции.

Поскольку кинетические характеристики для некоторых реакций, проведенных в условиях термического нагрева, в литературе отсутствовали, нами была проведена циклизация некоторых ДФАКК не только в условиях сонохимической активации, но и в традиционных условиях.

В ходе исследований методом тонкослойной хроматографии с денситометрией были получены кинетические кривые расходования 2'-фтордифениламин-2-карбоновой кислоты и построены их анаморфозы (рисунок 10).



Рисунок–10. Кинетические кривые расходования 2'-фтордифениламин-2-карбоновой кислоты при ее конденсации в ПФК в термических условиях (А) и в условиях сонохимической активации (В) при различных температурах и их анаморфозы (А',В').

Как видно из кривых, представленных на рисунке 10 (В), в условиях сонохимической активации, при температуре 80 °С время реакции составляет 1 ч, при 110 °С - всего 15 мин. При этом в термических условиях при температуре 80 °С синтез длится 4 ч, а при 110 °С - 45 мин. Таким образом, в условиях сонохимической активации продолжительность реакции сокращается. В то же время следует отметить, что оптимальной температурой проведения реакции можно считать 100 °С, так как при более

низких температурах увеличивается продолжительность процесса, а при 110 °С, по данным хроматомасс-спектрометрии, образуются следы побочного продукта – 2-фтордифениламина.

Процесс внутримолекулярной конденсации ДФАКК в полифосфорной кислоте в термических условиях и в условиях сонохимической активации описывается кинетическим уравнением для реакций первого порядка, о чем свидетельствует линейная зависимость $\ln \alpha - \tau$.

Так, для 2'-фтордифениламин-2-карбоновой кислоты были найдены константы скорости реакции в термических условиях, которые при соответствующих температурах составили: $k_{80} = (29.92 \pm 1.19) \cdot 10^{-4} \text{ с}^{-1}$, $k_{90} = (58.53 \pm 2.34) \cdot 10^{-4} \text{ с}^{-1}$, $k_{100} = (106.43 \pm 4.25) \cdot 10^{-4} \text{ с}^{-1}$, $k_{110} = (245.34 \pm 9.81) \cdot 10^{-4} \text{ с}^{-1}$. В условиях сонохимической активации константы скорости реакции приобрели следующие значения: $k_{80} = (21.69 \pm 0.86) \cdot 10^{-4} \text{ с}^{-1}$, $k_{90} = (25.81 \pm 1.03) \cdot 10^{-4} \text{ с}^{-1}$, $k_{100} = (52.89 \pm 2.11) \cdot 10^{-4} \text{ с}^{-1}$, $k_{110} = (61.06 \pm 2.46) \cdot 10^{-4} \text{ с}^{-1}$.

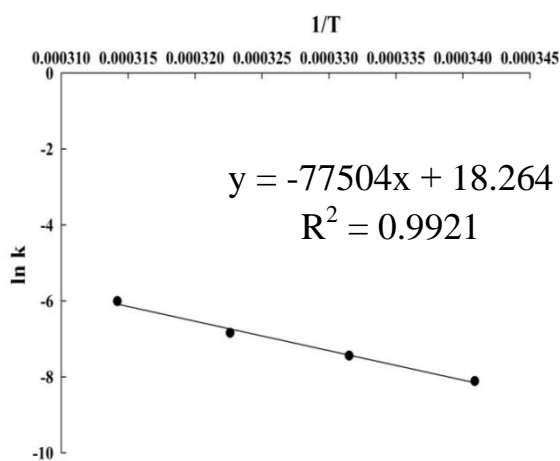
Для расчета энергии активации на основе значений констант скорости реакции при различных температурах использована формула Аррениуса [150]:

$$k = A \cdot e^{\frac{E}{RT}} \quad (4.3)$$

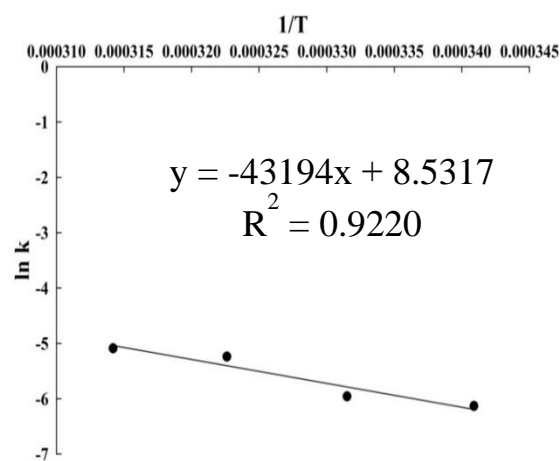
или

$$\ln k = \ln A - \frac{E}{RT} \quad (4.4)$$

На рисунке в аррениусовых координатах приведена зависимость константы скорости реакции от температуры для процесса циклизации 2'-фтордифениламин-2-карбоновой кислоты.



(A)

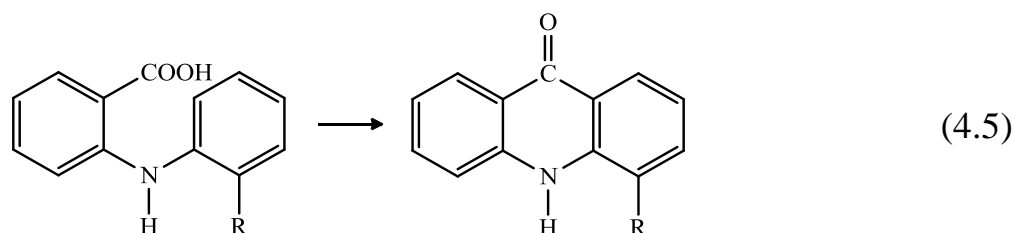


(B)

Рисунок–11. Расчет значений энергии активации для процессов циклизации дифениламин-2-карбоновой кислоты в ПФК в термических условиях (А) и в условиях сонохимической активации (В)

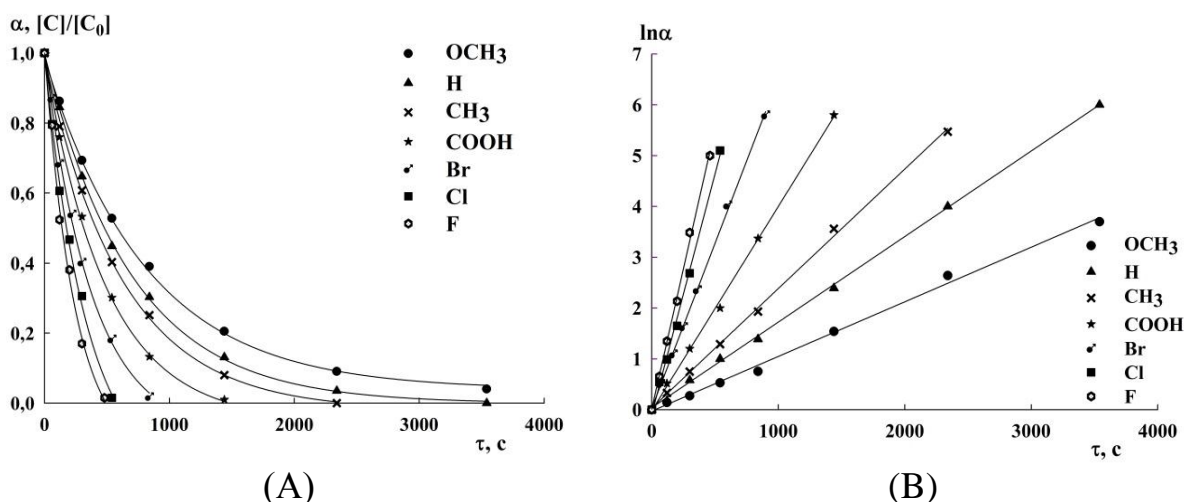
Точки хорошо ложатся на прямую линию, что позволяет рассчитать значение энергии активации данных процессов, которые составили 43.19 ± 4 кДж/моль в условиях сонохимической активации и 77.50 ± 4 кДж/моль в термических условиях.

Полученные результаты показывают, что при действии ультразвукового излучения требуется значительно меньшая энергия активации. В настоящее время в литературных источниках описано сравнительно небольшое количество данных касательно вопроса количественного влияния замещающих групп, связанных с ароматическим ядром, на скорость реакции циклизации дифениламин-2-карбоновых кислот. При циклизации 2'-замещенных дифениламин-2-карбоновых кислот получается соответствующий 4-замещенный акридон согласно уравнению (4.5).



R : H, OCH₃, CH₃, Br, COOH, F, Cl

Нами были исследованы процессы циклизации 2'-замещенных дифениламин-2-карбоновых кислот с такими заместителями как OCH₃, CH₃, COOH, F, Cl, Br. Полученные данные позволили построить кинетические кривые расходования 2'-замещенных дифениламин-2-карбоновых кислот (рисунок 12), определить значения констант скоростей исследованных процессов и на их основе рассчитать значения энергии активации методом, описанным выше.



Рисунок–12. Кинетические кривые расходования 2'-замещенных дифениламин-2-карбоновых кислот при температуре 100 °С (А) и их анаморфозы (В)

Из представленных кинетических кривых расходования дифениламин-2'-замещенных ДФАКК следует, что скорость реакции циклизации 2'-метокси-ДФАКК значительно выше, чем скорости циклизации ДФАКК с другими исследованными заместителями. Значения констант скорости последовательно снижаются в ряду заместителей: F > Cl > Br > COOH > CH₃ > H > OCH₃, что можно наблюдать на рисунке 12 (А) и (В). Аналогичная закономерность была выявлена ранее для термических условий проведения циклизации.

Значения констант скорости и энергии активации процессов циклизации 2'-замещенных дифениламин-2-карбоновых кислот в 4-замещенные акридоны и 4'-замещенных дифениламин-2-карбоновых кислот в 2-замещенные акридоны приведены в таблице (10) и (11).

Таблица–10

Зачения констант скорости и энергии активации процессов циклизации 2'-замещенных дифениламин-2-карбоновых кислот в 4-замещенные акридоны в полифосфорной кислоте в условиях сонохимической активаци

R	В традиционных условиях					Энергия активации, кДж/моль	В условиях СХА					Энергия активации, кДж/моль
	Константа скорости, $k \times 10^{-4}, c^{-1}$, при T°C						Константа скорости, $k \times 10^{-4}, c^{-1}$, при T°C					
	70°C	80°C	90°C	100°C	110°C		70°C	80°C	90°C	100°C	110°C	
2'-CH ₃	0.28	1.85	3.71	6.99	-	111.0 [144]	1.89	5.940	10.43	24.31		90.46
H	1.52	4.13	10.50	25.90	-	100.0 [144]	2.32	3.340	7.960	14.00		66.30
2'-COOH	6.90	18.7	38.60	-	-	87.00 [144]	4.94	5.990	14.67	25.94	-	61.11
2'-Cl	6.34	9.73	21.22	32.00	-	59.21	8.56	21.41	22.48	49.02	-	56.17
2'-Br	1.88	4.06	11.98	26.10	-	95.00 [144]	4.53	6.400	8.010	26.15	-	45.38
2'-F	-	29.92	58.53	106.43	245.34	77.50	-	21.69	25.81	52.98	61,50	43.19
2'-OCH ₃	0.78	1.31	2.00	2.40	-	40.57	1.20	2.130	2.460	4.230	-	39.86

Таблица–11

Зачения констант скорости и энергии активации процессов циклизации 4'-замещенных дифениламин-2-карбоновых кислот в 2-замещенные акридоны в полифосфорной кислоте в условиях сонохимической активаци

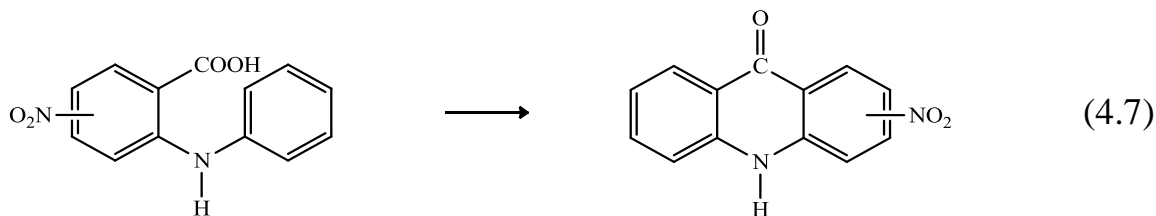
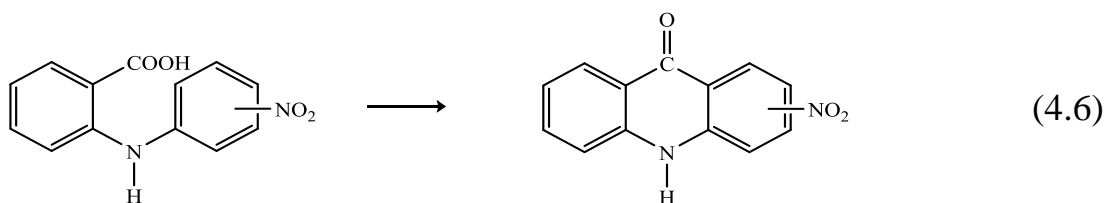
Исходная дифенил-амин-2-карбоновая кислота	В традиционных условиях					Энергия активации, кДж/моль	В условиях СХА					Энергия активации, кДж/моль
	Константа скорости, $k \times 10^{-4}, c^{-1}$, при T°C						Константа скорости, $k \times 10^{-4}, c^{-1}$, при T°C					
	70°C	80°C	90°C	100°C	110°C		70°C	80°C	90°C	100°C	110°C	
4'-F	-	6.48	12.24	16.76	28.92	53.95	1.74	4.84	8.64	13.12	-	70.49
4'-OCH ₃	1.11	1.89	5.85	13.25	-	91.00 [144]	2.92	4.39	6.47	30.48	-	79.01
4'-CH ₃	0.74	3.19	5.51	15.40	-	103.0[144]	3.69	4.71	8.32	20.79	-	57.49
2',4'-диметил	0.28	1.85	3.71	6.99	-	111.0[144]	4.19	11.39	13.79	43.22	-	76.36

Из данных, приведенных в таблице (10) видно, что наиболее низкое значение энергии активации получено для реакции циклизации 2'-метокси-ДФАКК. Для процесса циклизации 2'-замещенных ДФАКК в условиях сонохимической активации уменьшение энергии активации наблюдается в следующем ряду заместителей: $\text{CH}_3 > \text{H} > \text{COOH} > \text{Cl} > \text{Br} > \text{F} > \text{OCH}_3$. В традиционных условиях наблюдалась аналогичная зависимость уменьшения энергии активации в зависимости от природы заместителя.

Таким образом, в условиях сонохимической активации, по сравнению с традиционными условиями, наблюдается значительное снижение энергии активации процесса циклизации 2'-замещенных дифениламин-2-карбоновых кислот в 4-замещенные акридоны и 4'-замещенных в 2-замещенные акридоны.

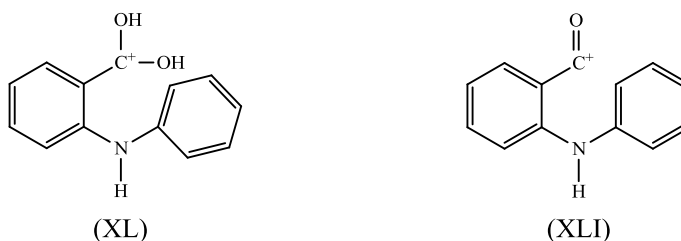
4.3 Изучение циклизации нитрозамещённых 2-(фениламино)бензойных кислот в ПФК

Нитрозамещённые акридоны являются менее доступными веществами по сравнению с акридонами, содержащими другие заместители. Они могут быть получены двумя способами, обозначенными уравнениями реакции (4.6, 4.7).



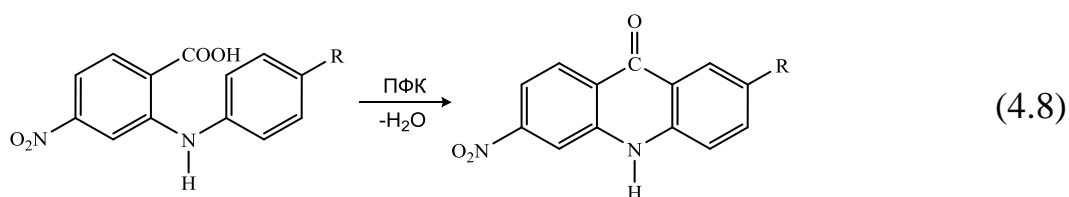
Получение нитроакридонов по реакции (4.6) в ПФК протекает легко [140], однако исходные нитрозамещенные дифениламин-2-карбоновые кислоты получают с низкими выходами вследствие низкой нуклеофильности нитроанилинов. В ходе исследований [148] были установлены возможные промежуточные этапы при циклизации 2-

(фениламино)бензойной кислоты в концентрированной серной кислоте (H_2SO_4) и этилполифосфате (ЕРР), а именно - реакция идет через образование карбониевых ионов (XL) и / или (XLI).



Таким образом, для нитрозамещенных ДФАКК электроноакцепторные свойства заместителя могут влиять на реакцию двумя противоположными способами. В том числе, электроноакцепторные группы бензольного кольца могут задерживать образование карбониевого иона и дестабилизировать его [149]. Можно было ожидать, что реакция (4.6) окажется более удобной. Нами была исследована циклизация 4- и 5-нитродифениламин-2-карбоновых кислот в полифосфорной кислоте.

Установлено, что циклизация 5-нитродифениламин-2-карбоновой кислоты, идет легко, выход 3-нитроакридона составляет 97 %: можно предположить, что наличие нитрогруппы в пара-положении по отношению к карбоксильной группе значительно повышает реакционную способность образующегося карбониевого иона (уравнение 4.8).



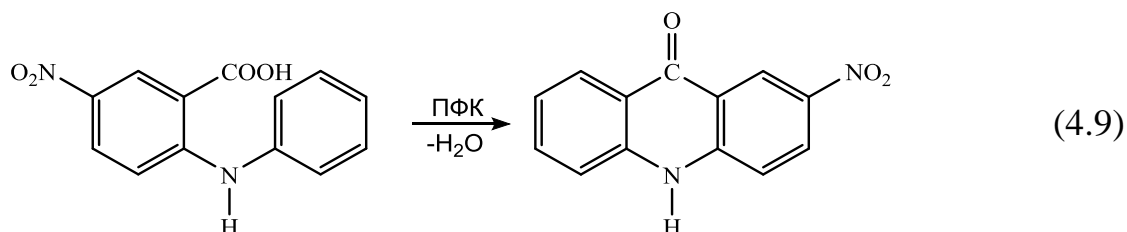
Таблица–12

Зачения констант скорости и энергии активации процессов циклизации 5-нитро- и 5-нитро-4'-фтордифениламин-2-карбоновых кислот в полифосфорной кислоте в термических условиях

R	Константа скорости, $k \times 10^{-5}, c^{-1}$					Энергия активации, кДж/моль
	80°C	90°C	100°C	110°C	120°C	
H	17.00	20.71	26.38	34.15	-	26.18
F	-	3.07	4.56	5.85	6.98	32.29

Как видно из данных таблицы (12), значения энергии активации, полученные для 5-нитродифениламин-2-карбоновых кислот значительно ниже аналогичных значений, полученных для ДФАКК, не содержащих нитрогруппы в пара-положении по отношению к карбоксильной группе.

Циклизация 4-нитродифениламин-2-карбоновой кислоты проходит трудно (уравнение 4.9).



Выход 2-нитроакридона не превышает 25 %, причем выделенный из реакционной смеси неочищенный 2-нитроакридон загрязнен веществами не установленного строения (вероятно, продуктами окисления дифениламинового фрагмента), придающими ему выраженный зеленоватый оттенок.

В условиях сонохимической активации количество примесей значительно возрастает, так, что выделенный технический продукт представляет собой массу темно-зеленого цвета.

Вероятно, наличие нитрогруппы в пара-положении по отношению к атому азота дифениламинового фрагмента не способствует активации карбониевого иона, с одной стороны, и за счет сопряжения с соседним ароматическим кольцом дезактивирует его по отношению к электрофильной атаке. С другой стороны, возможно, применение сонохимической активации интенсифицирует сопутствующие процессы окисления.

4.4 Реакция циклизации 2-(фениламино)бензойной кислоты в толуоле с использованием межфазных катализаторов (ТЭБАХ) и P_2O_5

В литературе [133] описано, что реакция циклизации 2-(фениламино)бензойной кислоты в присутствии P_2O_5 в толуоле дает низкий

выход по сравнению с другими реагентами, в связи с чем данный способ синтеза акридона не нашел широкого применения на практике.

Однако синтез акридона в среде органического растворителя остается весьма привлекательным для технологии. Возможность осуществления такого процесса могла бы позволить в десятки раз сократить объемы сточных вод, образующихся при выделении акридона из реакционной смеси и содержащих серную или фосфорную кислоту, и значительно уменьшить энергозатраты на его производство, связанные, например, с регенерацией фосфорной кислоты.

Поэтому представляло интерес изучение реакции циклизации 2-(фениламино)бензойной кислоты в среде органических растворителей, таких как толуол, диоксан, *N,N*-диметилформамид в присутствии P_2O_5 с межфазным катализом триэтилбензиламмоний хлорида (ТЭБАХ).

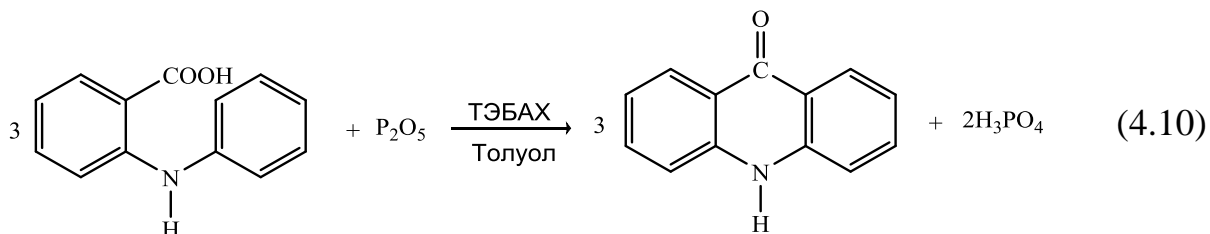
Указанный катализатор был выбран нами, поскольку он широко применяется в технологических процессах, связанных с получением известного лекарственного препарата меглюмина акридонацетата.

По той же причине для данной реакции в качестве растворителя был выбран толуол. Привлекательность толуола в качестве растворителя для такого процесса состоит еще и в том, что целевой акридон в нем практически не растворяется, в отличие от исходной 2-(фениламино)бензойной кислоты (ДФАКК) и может быть выделен из реакционной смеси путем обычного фильтрования, а растворитель может быть легко регенерирован и возвращен в технологический процесс.

При циклизации в толуоле с P_2O_5 в отсутствие ТЭБАХ выход акридона не превышал 12 %. В присутствии катализатора скорость реакции увеличивается, как и можно было ожидать для гетерогенных реакций с участием межфазных катализаторов [147].

Прежде всего была исследована возможность получения акридона в толуоле в присутствии P_2O_5 и межфазного катализатора (ТЭБАХ) в термических условиях при различных мольных соотношениях ДФАКК : P_2O_5

:ТЭБАХ (уравнение 4.10). Ход реакции контролировали методом тонкослойной хроматографии (ТСХ). Реакционную смесь подвергали обработке после того, как прекращался расход исходной кислоты. В ходе реакции акридон выпадал в виде осадка жёлтого цвета; максимальное время прохождения синтеза – 3 часа.



Результаты по изучению влияния количеств P_2O_5 и ТЭБАХ на выход акридона представлены в таблице (13).

Таблица–13

Влияние количества межфазного катализатора (ТЭБАХ) и P_2O_5 на выход акридона в среде кипящего толуола

№ опыта	Соотношение ДФАКК: P_2O_5 : ТЭБАХ моль:моль:моль	Продолжительность процесса, ч	Выход акридона, %	Количество ДФАКК, выделенной из реакции, %
1	1 : 1 : 0.00	4.5	12	84
2	1 : 1 : 0.14	4.5	31	62
3	1 : 2 : 0.14	4.5	42	52
4	1 : 2 : 0.21	4.5	52	44
5	1 : 2 : 0.28	4.5	57	33
6	1 : 1 : 0.57	3.0	66	33
7	1 : 1 : 1	3.0	92	4
8	1 : 0.71 : 1	3.0	89	8
9	1 : 0.50 : 1	3.0	73	20

Как видно из данных таблицы (13), технологически приемлемые выходы акридона получают лишь при мольном соотношении ДФАКК : ТЭБАХ, равном 1:1.

Выделенный из реакции технический акридон был исследован методами ТСХ и хроматомасс-спектрометрии. Результаты исследований полученных образцов акридона показали наличие в техническом продукте незначительной примеси (1.5-2.0 %) 9-хлоракридина. Поскольку 9-

хлоракридин, в отличие от акридона, обладает высокой биологической активностью (для него описаны канцерогенные и мутагенные эффекты), его присутствие в промышленном продукте, используемом для получения фармацевтических субстанций, крайне нежелательно.

Исследование влияния сонохимической активации на синтез акридона в кипящем толуоле в присутствии P_2O_5 и межфазного катализатора ТЭБАХ показало, что использование сонохимической активации сокращает продолжительность процесса с 3 часов до 1,5 часов при сохранении выхода целевого продукта. Исследование образцов технического акридона, полученного в условиях сонохимической активации, методами ТСХ и хроматомасс-спектрометрии показало, что содержание примеси 9-хлоракридина в условиях сонохимической активации возрастает до 5 %.

Циклизация ДФАКК в толуоле при замене P_2O_5 кремнийвольфрамовой кислотой ($H_8[Si(W_2O_7)_6]$) в присутствии ТЭБАХ не протекает как в условиях традиционного нагрева, так и в условиях сонохимической активации. Исходная ДФАКК из этих реакций была выделена количественно.

Таким образом, синтез акридона в среде органического растворителя с использованием межфазного катализатора (ТЭБАХ) и P_2O_5 принципиально возможен как в условиях сонохимической активации, так и в условиях традиционного нагрева, однако обеспечить чистоту продукта, необходимую для получения фармацевтических субстанций, в указанных условиях не удается.

4.5 Идентификация полученных акридонов

Состав полученных акридонов был подтвержден методами элементного анализа и хромато-масс-спектрометрии. Структуру синтезированных соединений подтверждали методами ИК-спектроскопии, спектроскопии ЯМР 1H и масс-спектрометрии, а также УФ-спектроскопии.

Результаты анализа ИК, УФ- и масс-спектров представлены в таблице (14). Можно отметить, что, к сожалению, УФ-спектры акридонов

недостаточно информативны вследствие сильной флуоресценции их растворов.

В ИК-спектрах полученных соединений в области 3435 см^{-1} обнаруживаются полосы поглощения, соответствующие колебаниям группы N–H. В области $2800\text{--}3200\text{ см}^{-1}$ проявляется группа полос, характерных для колебаний C–H связей.

Полоса поглощения, соответствующая колебаниям карбонильной группы, входящей в акридоновое кольцо, наблюдается в области $1635\text{--}1620\text{ см}^{-1}$. Следует отметить, что наличие заместителя приводит к смещению этой полосы в область более низких частот, причем для 4-замещенных акридонов это смещение выражено сильнее, чем для 2-замещенных.

Колебаниям связей $\text{C}=\text{C}_{\text{ar}}$ соответствует группа полос в области $1610\text{--}1400\text{ см}^{-1}$.

В ИК-спектрах акридонкарбоновых кислот можно интенсивную обнаружить полосу поглощения в области 1690 см^{-1} , отвечающую колебаниям связи $\text{C}=\text{O}$, входящей в состав карбоксильной группы.

Данные и ИК-, УФ- и масс-спектров синтезированных акридонов

Акридон	Rf	УФ- Видимо (λcm)	ИК, cm ⁻¹	Молекулярная масса	Брутто- формула	[M ⁺]
H	0.66	398,379, 253,213	1.N–H (3433.50) 2.C–H (2900–3100) 3.C=O (1635.73) 4.C=C аромат (1400–1600)	195.22	C ₁₃ H ₉ NO	[M+H] ⁺ 196
2-F	0.62	407,387, 256,247	1.N–H (3428.67) 2.C–H (2900–3300) 3.C=O (1632.84) 4.C=C аромат (1400–1600)	213.21	C ₁₃ H ₈ FNO	[M+H] ⁺ 213
4-F	0.76	394,376,306,294, 250,223,216	1.N–H (3437.35) 2.C–H (2900–3300) 3.C=O (1641.52) 4.C=C аромат (группа полос 1400–1600) 5.C–F арилгалогенид (1100– 1250)	213.21	C ₁₃ H ₈ FNO	[M+H] ⁺ 215
4-Cl	0.74	397,380,305,293, 256,251,220	1.N–H (3435.42) 2.C–H (3200–3400) 3.C=O (1622.23) 4.C=C аромат (1400–1600) 5.C–Cl арилгалогенид (700–800)	229.66	C ₁₃ H ₈ ClNO	[M+2H] ⁺ 231

4-Br	0.82	397,380,305, 293,253,218	1.N–H (3433.50) 2.C–H (3100–3300) 3.C=O (1620.30) 4.C=C аромат (1400–1600) 5.Br–арил (нет)	274.12	C ₁₃ H ₈ BrNO	[M+H] ⁺ 275
4-CH ₃	0.70	396,378, 253,216	1.N–H (3433.50) (752.28) 2.C–H (3100–3300) 3.C=O (1624.16) 4.C=C аромат (1400–1600)	209.25	C ₁₄ H ₁₁ NO	[M+H] ⁺ 209
2-CH ₃	0.71	404,385,297, 257,251,214	1.N–H (3433.50) (752.28) 2.C–H (2900–3200) 3.C=O (1635.73) 4.C=C аромат (1400–1600)	209.25	C ₁₄ H ₁₁ NO	[M+H] ⁺ 209
3-NO ₂	0.67	331,264	1.N–H (3342) 2.=C–H sp ² (2800–3100) 3.C=O (1664) 4.C=C аромат (1400–1600) 5.C–N (1253) 6.NO ₂ (1427) (1535)	240.21	C ₁₃ H ₈ N ₂ O ₃	[M+H] ⁺ 241
2-OCH ₃	0.67	414,394, 304,266, 253,251, 218,203	1.N–H (3437) 2.C–H аромат. и алифат (2900-3300) 3.C=O (1633) 4.C=C аромат (1600-1400) 5.C–O алкокси (1050)	225.25	C ₁₄ H ₁₁ NO ₂	[M+H] ⁺ 226

Продолжение таблицы–14

4-OCH ₃	0.65	400,383, 313,300	1.N–H (3439.28) 2.C–H (2900–3300) 3.C=O кетона (1626.09) 4.C–H аромат. и алифат (2900–3300) 5.C=O (1626.09) 6.C=C аромат (1400–1600) 7.C–O алкокси (1045)	225.25	C ₁₄ H ₁₁ NO ₂	[M+H] ⁺ 226
2,4-CH ₃	0.73	492,385,298, 257,216	1.N–H (3433.50) (752.28) 2.C–H (3100–3300) 3.C=O (1628.02) 4.C=C аромат (1400–1600)	223.28	C ₁₅ H ₁₃ NO	[M+H] ⁺ 225
4-COOH	0.72	408,390,297, 288,256, 239,216	1.N–H (3433.50) 2.C–H (3229.03) 3.O–H (3100) 4.C=O кислоты(1693.60)C=Oкетона (1620.30) 5.C=C аромат (1400–1600)	239.23	C ₁₄ H ₉ NO ₃	[M+H] ⁺ 241
2-F-6- NO ₂	0.68	330,262,340	1.N–H (3342) 2.=C–H sp ² (2800–3100) 3.C=O (1664) 4.C=C аромат (1400–1600) 5.C–N (1253) 6.NO ₂ (1427) (1535)	258.20	C ₁₃ H ₇ FN ₂ O ₃	[M+H] ⁺ 259

Данные спектров ЯМР ^1H представлены в таблице (15).

Таблица–15

Данные спектров ЯМР ^1H акридонов в ДМСО- d_6 (м.д.)

Соединение	N-H		Ar-H			Ar-R-H
	Синглет	Синглет	Дублет	Триплет	Мультиплет	
акридон	11.72(с,1H)	–	7.54(д,J=8.36Hz,2H) 8.23 (д,J=8.04Hz,2H)	–	7.28(м,2H) 7.71(м,2H)	–
2-фторакридон	11.95(с,1H)	–	7.61(д,J=8Hz,1H) 7.74(д,J=8.8Hz,1H), 8.28(д,J=8Hz,1H)	7.23(т,J=8Hz,1H) 7.75(т,J=8Hz,1H)	7.41(м,1H),	–
2-метилакридон	11.63(с,1H)	8.05(с,1H)	7.46(д,J=8.43,1H) 7.54(д,J=8.31,1H) 7.59(д,J=8.47,1H) 8.21(д,J=7,94,1H)	–	7.24(м,1H) 7.70(м,1H)	–
2-метоксиакридон	11.69(с,1H)	7.65(с,1H)	7.43(д,J=9.01,1H) 8.2 (д,J=7.62,1H)	–	7.21(м,1H) 7.51(м,2H) 7.69(м,1H)	3.84(с,3H, OCH ₃)
2-карбоксиакридон	11.99(с,1H)	8.86(с,1H)	8.20(д,J=8,71,1H) 8.24(д,J=7,98,1H)	7.32(т,1H) 7.60(т,2H) 7.76(т,1H)	–	12.79(с,1H, COOH)
4-фторакридон	11.95(с,1H)	–	7.38(д,J=8.03Hz,1H) 8.28(д,J=7.96Hz,1H) 8.31(д,J=7.86Hz,1H)	7.22(т,J=7.961H) 7.67(т,J=8.0,1H)	7.16(м,J=8.14,1H) 7.29(м,J=11.1,1H)	–

Соединение	N-H		Ar-H			Ar-R-H
	Синглет	Синглет	Дуплет	Триплет	Мультиплет	
4-бромакридон	11.98(с,1H)	–	8.30(д,J=7.9Hz,1H) 8.10(д,J=7.6Hz,1H) 8.08(д,J=8Hz,1H)	7.21(т,J=7.9,1H) 7.32(т,J=8Hz,1H) 7.78(т,J=8Hz,7.6 Hz, 1H),	–	–
4-метилакридон	10.66(с,1H)	–	7.60(д,1H,J=6.8) 7.98(д,1H,J=8.3) 8.12(д,1H,J=7.8) 8.21(д,1H,J=7.9)	–	7.18(м,1H) 7.27(м,1H) 7.72(м,1H)	2.60(с,3H, CH ₃)
4-метоксиакридон	11.95(с,1H)	–	7.13(д,J=7.88Hz,1H), 7.28(д,J=8.03Hz,1H), 7.56(д,J=8.03,1H), 8.22(д,J=7.96Hz,1H), 8.23(дJ=7.65Hz,1H),	7.01(т,J=7.88,7.6 5Hz,1H) 7.21(т,J=7.96,7.6 1Hz,1H),	–	4.01(с,3H, CH ₃),
4-карбоксиакридон	11.95(с,1H)	–	8.25(д,J=8.01,1H) 8.47(д,J=7.49,1H) 8.51(д,J=7.89,1H)	–	7.34(м,2H) 7.80(м,2H)	13.85 (с,1H, COOH)
2,4-диметилакридон	11.95(с,1H)	7.30(с,1H), 8.34(с,1H),	7.48(д,J=8Hz,1H), 7.60(д,J=8Hz,1H), 8.07(д,J=8,1H),	7.23(т,J=8.1,H)	–	2.21(3H,CH ₃) 2.55(3H,CH ₃)

Представленные в таблицах (14-15) данные получены для очищенных образцов акридонов.

Обычно в условиях сонохимической активации получают продукты реакции, по чистоте аналогичные образцам, полученным в традиционных условиях. Как в термических условиях, так и в условиях сонохимической активации циклизация некоторых замещенных дифениламин-2-карбоновых кислот в акридоны сопровождается побочными реакциями. В результате образуются побочные продукты в количествах, которые трудно обнаружить с помощью метода тонкослойной хроматографии.

Информацию о составе технических продуктов, выделенных из реакционной смеси, получали при помощи хроматомасс-спектрометрии с использованием системы ACQUITY UPLC H-Class с УФ/масс-детекторами ACQUITY SQD Waters (ионизация электроспреем).

Как показали исследования образцов 2,4-диметилакридона, полученных нами в условиях сонохимической активации, и аналогичных образцов, полученных ранее в традиционных условиях [140], в хроматограммах 2,4-диметилакридона, полученных при помощи системы ACQUITY UPLC H-Class, обнаруживается несколько соединений, которым соответствует значение молекулярного иона $(M+H)^+$ с m/z , равным 225. Это свидетельствует о том, что при циклизации в среде ПФК, вероятно, протекают процессы изомеризации, в результате чего, помимо основного продукта реакции 2,4-диметилакридона, образуются некоторые другие диметилакридоны с неустановленным положением метильных групп (в хроматограммах обнаруживаются три дополнительных пика, которым соответствуют указанные значения $(M+H)^+$). Сравнение хроматограмм образцов 2,4-диметилакридона, полученных в условиях сонохимической активации и в традиционных условиях, показывает, что содержание

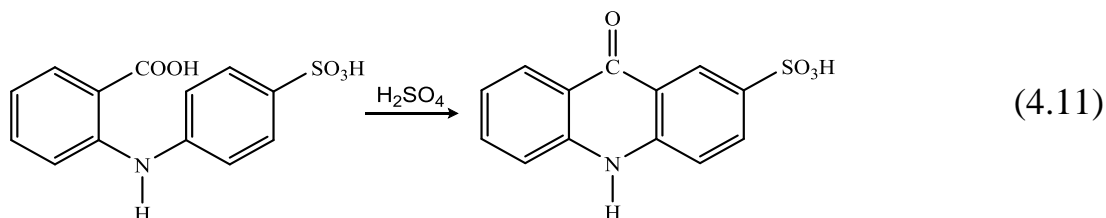
примесей изомерных диметилакридонов в образце, полученном в условиях сонохимической активации, на 8 % меньше. Вероятно, это можно объяснить тем, что в условиях сонохимической активации циклизация протекает с более высокой скоростью, чем реакции изомеризации, что и обуславливает более низкое содержание изомерных примесей в составе продукта реакции.

4.6 Изучение реакции сульфирования акридонов в условиях сонохимической активации

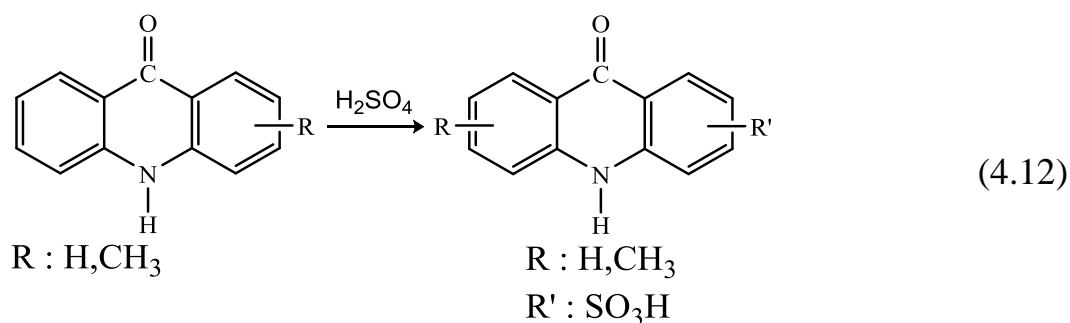
В промышленных масштабах акридон чаще всего получают циклизацией ДФАКК в концентрированной серной кислоте. При этом выход акридона составляет 80-85 %, а сопутствующей примесью является продукт сульфирования акридона - 9-оксо-9,10-дигидроакридин-2-сульфоновая кислота (акридон-2-сульфо кислота).

Исследование возможности получения акридона в среде концентрированной серной кислоты в условиях сонохимической активации показало, что в этом случае акридон-2-сульфо кислота является основным продуктом реакции.

Известно, что некоторые акридонсульфо кислоты обладают выраженными антибактериальными свойствами и низкой токсичностью [153,154]. В литературе описаны способы получения акридон-2-сульфо кислоты циклизацией 4'-сульфо-дифениламин-2-карбоновой кислоты [163] в среде концентрированной серной кислоты по уравнению (4.11):



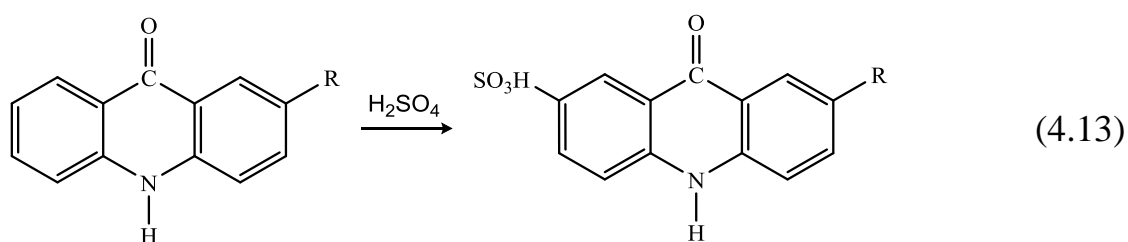
Ранее был подробно описан способ синтеза некоторых акридон-2-сульфо кислот прямым сульфированием производных акридона серной кислотой концентрацией 93.5±1 % [151, 152] (уравнение 4.12).



Следует отметить, что в этих работах направление сульфирования и строение возможных изомерных сульфокислот не рассматривалось.

Известно [155], что сонохимическая активация может успешно применяться для сульфирования ряда органических соединений. Однако надежные способы синтеза акридонсульфокислот в условиях сонохимической активации не известны.

Нами было изучено сульфирование акридона серной кислотой с концентрацией 93.5 ± 1 % в условиях сонохимической активации при мольном соотношении акридон : серная кислота, равном 1:6 [156,157]. Ранее было показано, что указанное соотношение является оптимальным обеспечивает высокий выход акридонсульфокислот [151, 152]. (уравнение 4.13, 4.14):



$\text{R} : \text{H}, \text{F}, \text{NO}_2, \text{COOH}$

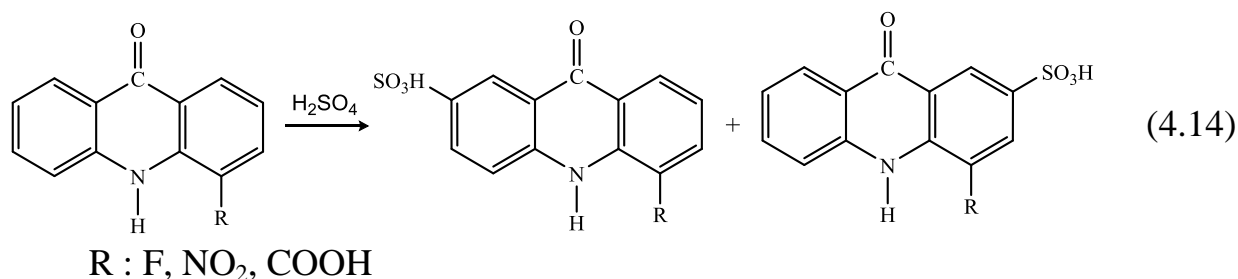
Смесь акридона с серной кислотой в указанных соотношениях обрабатывали на сонохимической установке при комбинированной мощности, позволяющей обеспечить заданную температуру реакционной массы.

Полноту протекания реакции контролировали методом тонкослойной ТСХ, в качестве элюента использовали смесь состава «бензол : ацетон : этанол : 1 %-ная соляная кислота» с объемным соотношением 4:3:4:0.5 и 4:3:4:1. Акридонсульфокислоты выделяли из сульфомассы уксусной кислотой, фильтровали и многократно промывали ледяной уксусной кислотой и ацетоном. Результаты экспериментов по синтезу 7-замещенных акридон-2-сульфоновых кислот представлены в таблице (16).

Таблица–16

Условия получения и выход 7-замещенных акридон-2-сульфоновых кислот

R	T, °C	Продолжительность процесса, ч		Выход сульфокислоты, %	
		В традиционных условиях	В условиях СХА	В традиционных условиях	В условиях СХА
H	160±3	10	6	81.1	80.2
	180±3	3	1	81.2	81.0
F	160±3	7	5	78.2	77.6
	180±3	2.5	0.7	79.0	80.2
NO ₂	160±3	6	5	65.5	61.4
	180±3	3	2	60.3	55.1
COOH	160±3	7	5	70.2	71.6
	180±3	2.5	0.7	71.1	71.4



Результаты экспериментов по синтезу 5-замещенных акридон-2-сульфоновых кислот представлены в таблице (17).

Условия получения и выход 5-замещенных акридон-2-сульфоновых

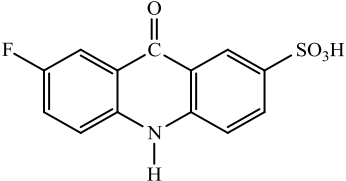
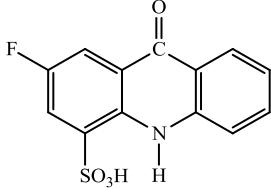
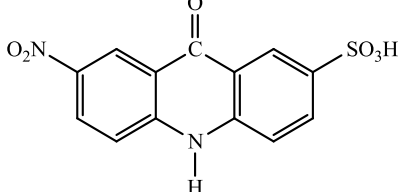
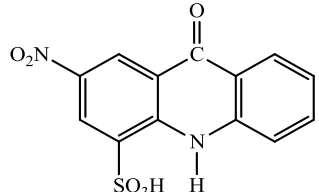
R	T, °C	Продолжительность процесса, ч		Выход сульфокислоты, %	
		В традиционных условиях	В условиях СХА	В традиционных условиях	В условиях СХА
H	160±3	10	6	81.1	80.2
	180±3	3	1	81.2	81.0
F	160±3	6	4	78.2	77.6
	180±3	2.5	0.7	79.0	80.2
NO ₂	160±3	5	4	65.5	61.4
	180±3	3	2	60.3	55.1
COOH	160±3	7	5	70.2	71.6
	180±3	2.5	0.7	71.1	71.4

Как видно из представленных результатов, в условиях сонохимической активации продолжительность реакции сокращается, но ее использование практически не влияет на выход целевых соединений.

Сульфирование 4-замещенных акридонов как в традиционных условиях, так и в условиях сонохимической активации, как правило, сопровождается образованием смеси изомеров.

Расчет внутренней энергии возможных изомеров, теоретически способных образоваться в процессе сульфирования 2- и 4-замещенных акридонов, выполненный при помощи программы Gaussian09 представлен в таблице (18).

Таблица с внутренними энергиями для производных акридонсульфо кислот

Соединение	Состояние	Хартри- Фока (ХФ)	Внутренняя энергия, кКал/моль, 1×10^{-4}	Разница энергии между изомером кКал/моль, 1×10^{-4}
	Основное состояние	-1330.72	-83.50	0.36
	Основное состояние	-1336.54	-83.86	
	Основное состояние	-1293.32	-75.27	15.11
	Основное состояние	-1440.42	-90.38	

Как видно из представленных данных, для 2-замещенных акридонов энергетически более выгодным является образование 7-замещенной акридон-2-сульфоновой кислоты. Введение сульфогруппы в положение (4) 2-замещенного акридона, вероятно, затруднено вследствие пространственных затруднений, вызванных ее взаимодействием с атомом водорода в положении (10) (при атоме азота).

Для 4-замещенных акридонов проведенные расчеты внутренней энергии показали примерно одинаковую возможность образования изомеров, замещенных в положения 2,4 и 2,5.

Действительно, хроматомасс-спектрометрический анализ полученных акридонсульфоновых кислот показал, что в составе продуктов сульфирования 4-замещенных акридонов присутствуют два изомера примерно в равных соотношениях.

В составе продуктов сульфирования 2-замещенных акридонов преимущественно присутствует один изомер, а второй изомер обнаруживается на уровне примеси в количестве 3-5 %.

Структура полученных 7-замещенных акридон-2-сульфоновых кислот была подтверждена данными хроматомасс-спектрометрии, ИК- и ^1H ЯМР-спектроскопии.

Спектральные характеристики полученных акридонсульфоновых кислот представлены в таблицах (19, 20).

Можно отметить, что ИК-спектры сульфоновых кислот отличаются от ИК-спектров исходных акридонов, прежде всего, появлением очень интенсивной полосы в области 1200 см^{-1} , соответствующей колебаниям связи $\text{S}=\text{O}$, а также полосы в области 3250 см^{-1} , обусловленной колебаниями связи $\text{O}-\text{H}$.

Наибольший интерес представлял анализ спектров ЯМР ^1H , поскольку именно из них можно получить информацию о положении сульфогруппы в акридоновом кольце.

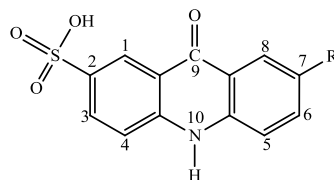
Из данных, представленных в таблице (20), можно сделать вывод, что сульфирование акридонов, замещенных в положение 2, протекает в ядро, не содержащее заместителя, в пара-положение по отношению к атому азота. Об этом свидетельствует превращение сигнала протона при C_8 в исходном акридоне из мультиплетного в синглет (при атоме C_8 в акридонсульфоновой кислоте).

Таблица–19

Данные и ИК-, УФ- и масс-спектров спектров синтезированных акридонсульфокислот

R	УФ- Видимо (λcm)	ИК, cm ⁻¹	Молекулярная масса	Брутто-формула	[M ⁺]
H	395,378,460, 274 ,254, 218	1.N–H (3436.22) 2.C–H (2900–3100) 3.C=O (1644.36) 4.S=O (1000-1250) 5.C=C аромат (группа полос (1400–1600)	274.28	C ₁₃ H ₉ NO ₄ S	[M+H] ⁺ 275
2-SO ₃ H -7-F	403,384, 257, 215	1.N–H (3400.60) 2.C–H (2900–3300) 3.C=O (1634.93) 4.S=O (1200) 5.C=C аромат (группа полос (1400–1600)	293.27	C ₁₃ H ₈ FNO ₄ S	[M+H] ⁺ 294
2-SO ₃ H -5-F	392,375,311, 254, 218	1.N–H (3435.68) 2.C–H (2900–3300) 3.C=O (1645.93) 4.S=O ((1000-1250) 5.C=C аромат (группа полос 1400–1600)	293.28	C ₁₃ H ₈ FNO ₄ S	[M+H] ⁺ 294

2-SO ₃ H -7-COOH	392,375, 324, 284,256,225	1.N-H (3435.68-3163.42) 2.C-H (3233) 3.C=O (1697.54, 1634.62) 4.S=O (1250-1000) 5.C=C аромат (1400–1600)	319.30	C ₁₄ H ₉ NO ₆ S	[M+H] ⁺ 320
2-SO ₃ H -5-COOH	405,303,257	1.N-H (3428.68-3163.42) 2.C-H (3235–3400) 3.C=O (1693.13, 1619.20) 4.S=O (1286-1000) 5.C=C аромат (группа полос (1400–1600))	319.30	C ₁₄ H ₉ NO ₆ S	[M+H] ⁺ 320
2-SO ₃ H -7-NO ₂	-	1.N-H (3428.68-3163.42) 2.C-H sp ² (3230) 3.C=O (1664) 4.S=O (1286-1000) 5.C=C аромат (1400–1600) 6.C-N (1253) 7.NO ₂ (1427) (1535)	320.28	C ₁₃ H ₈ N ₂ O ₆ S	[M+H] ⁺ 321
2-SO ₃ H -5-NO ₂	-	1.N-H (3428.68-3163.42) 2.C-H sp ² (3200–3400) 3.C=O (1664) 4.S=O (1286-1000) 5.C=C аромат (1400–1600) 6.C-N (1253) 7.NO ₂ (1427) (1535)	320.28	C ₁₃ H ₈ N ₂ O ₆ S	[M+H] ⁺ 321



Таблица–20

Данные спектров ЯМР ^1H замещённых акридонсульфокислот ДМСО- d_6 (м.д.).

R	Ar-H			
	Синглет	Дуплет	Триплет	Мультиплет
2-сульфо-	C_1	C_3, C_4, C_5, C_8	C_6, C_7	-
	8.58(с, 1H)	8.38(д, J=7.0Hz, 1H) 7.64(д, J=8.8Hz, 1H) 7.66(д, J=8.8Hz, 1H) 7.97(д, J=7.9Hz, 1H)	7.97(т, J=7.2Hz, 1H) 7.81(т, J=7.0Hz, 1H)	-
2-сульфо-7-фтор	C_1	C_3, C_4	-	C_5, C_6, C_8
	8.29(с, 1H)	7.66(д, J=8.90Hz, 1H) 8.05(д, J=8.90Hz, 1H)	-	7.44(м, J=8.90Hz, 1H) 7.47(м, J=8.90Hz, 1H) 7.91(м, J=8.90Hz, 1H)
2-сульфо-7-нитро	C_1, C_8	C_3, C_4, C_5, C_6	-	-
	8.11(с, 1H) 9.08(с, 1H)	7.52(д, J=8.00Hz, 1H) 7.66(д, J=8.90Hz, 1H) 8.05(д, J=8.90Hz, 1H) 8.33(д, J=8.00Hz, 1H)	-	-
2-сульфо-7-карбокси	C_1, C_8	C_3, C_4, C_6, C_8	C_7	-
	8.29(с, 1H) 9.18(с, 1H)	7.79(д, J=7.60Hz, 1H) 7.86(д, J=8.90Hz, 1H) 8.08(д, J=8.90Hz, 1H) 8.53(д, J=7.86Hz, 1H)	7.15(т, J=7.86Hz, 1H)	-

Полученные акридон-2-сульфо кислоты (за исключением нитропроизводного) представляют собой мелкокристаллические вещества желтого цвета, хорошо растворимые в воде, спирте, *N,N*-диметилформамиде, практически нерастворимые в концентрированной уксусной кислоте, ацетоне. Водные и спиртовые растворы обладают ярко выраженной голубой флуоресценцией и кислой реакцией. 7-Нитро-акридон-2-сульфо кислота представляет собой мелкокристаллическое вещество оранжевого цвета. Для ее растворов в воде и органических растворителях, как и для растворов исходного акридона, интенсивная флуоресценция не характерна.

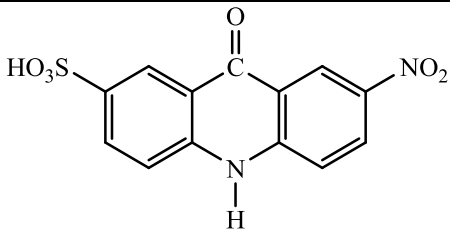
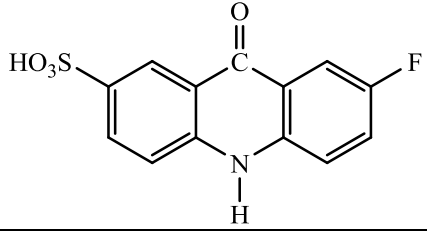
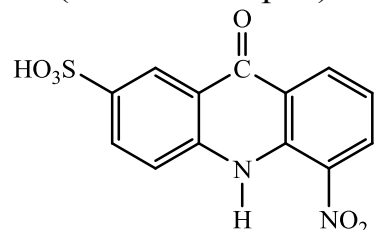
Поскольку для акридон-2-сульфо кислоты ранее была выявлена умеренная антибактериальная активность [152-154], полученные нами соединения также были исследованы на кафедре микробиологии Курского государственного медицинского университета.

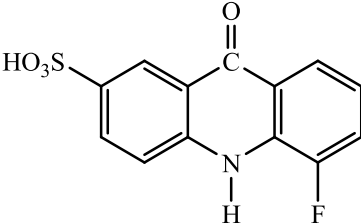
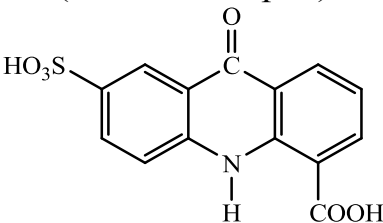
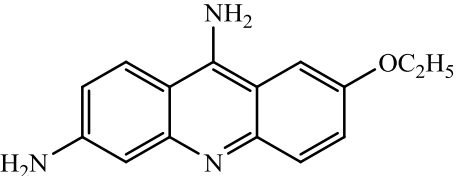
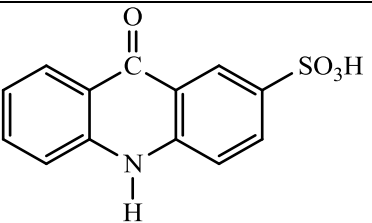
Полученные результаты представлены в таблице (21). В качестве препаратов сравнения были использованы этакридина лактат (риванол) – стандартный антимикробный препарат акридинового ряда и акридон-2-сульфо кислота, исследованная ранее [154].

Как видно из представленных результатов, антибактериальная активность всех полученных нами замещенных акридонсульфо кислот незначительно превышает активность акридон-2-сульфо кислоты, не содержащей заместителей. Активность всех акридонсульфо кислот является более низкой по сравнению с активностью этакридина лактата.

На основании полученных данных трудно выявить влияние заместителя в акридоновом кольце на биологическую активность соответствующих сульфо кислот. Однако следует отметить следующую закономерность: наличие заместителя в кольце акридонсульфо кислоты, независимо от его положения приводит к исчезновению активности по отношению к *Candida albicans*.

Антимикробная активность акридонсульфоновых кислот

Исследуемое соединение	Диаметр зоны задержки роста, мм					
	Staph. aureus (ATCC 25923)	E.coli (ATCC 25922)	Ps. Aeruginosa (ATCC 9207)	Proteus vulgaris (ATCC 27853)	Bacillus subtilis (ATCC 6633)	Candida albicans (NCTC2625)
	11.5±0.32	9.05±0.43	9.25±0.75	10.05±0.94	13.35±0.37	-
	14.00±0.67	13.05±0.62	11.50±0.55	13.09±0.62	13.43±0.64	-
(смесь изомеров) 	13.5±0.66	12.75±0.38	11.5±0.32	13.5±0.66	12.75±0.66	-

Исследуемое соединение	Диаметр зоны задержки роста, мм					
	Staph. aureus (ATCC 25923)	E.coli (ATCC 25922)	Ps. Aeruginosa (ATCC 9207)	Proteus vulgaris (ATCC 27853)	Bacillus subtilis (ATCC 6633)	Candida albicans (NCTC2625)
(смесь изомеров) 	12.40±0.59	8.34±0.40	9.06±0.42	8.59±0.41	9.23±0.44	-
(смесь изомеров) 	12.75±0.38	10.00±0.37	14.25±0.57	16.00±0.30	13.50±0.66	-
	20.00±0.97	14.50±0.57	15.00±0.93	15.00±0.66	15.00±1.14	15.17±0.96
	12.00±0.94	13.17±0.29	11.00±0.46	13.17±0.96	11.17±0.29	7.60±0.72

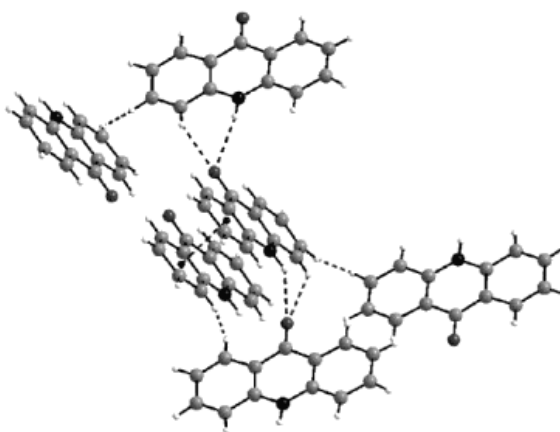
ГЛАВА 5 ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ АКРИДОНОВ МЕТОДОМ РЕНТГЕНОВСКОЙ ДИФРАКЦИИ

5.1 Исследование производных акридона методом рентгеновской дифракции

Поскольку лекарственные препараты, синтезированные на основе акридона и антраниловой кислоты, являются весьма эффективными антибактериальными, противогрибковыми, противоопухолевыми, а также противовирусными средствами, перед нами встает задача более детального изучения их структуры и свойств. В частности, сведения о полиморфных модификациях фармацевтических субстанций приобретают важную роль в разработке готовых лекарственных форм, поскольку способность к растворению различных кристаллических форм полиморфа при пероральном введении может сильно различаться [172]. Поэтому одной из важных аналитических задач является изучение параметров кристаллического строения биологически активных соединений и, в частности, акридонов как полупродуктов для синтеза некоторых лекарственных препаратов, например, меглюмина акридонацетата, входящего в перечень жизненно важных лекарственных препаратов.

Кристаллические структуры органических соединений с молекулярной кристаллической решеткой трудно предсказать, потому что между молекулами происходят многочисленные межмолекулярные взаимодействия, способные действовать на больших расстояниях и имеющие малую направленность [166].

Из литературных данных известно, что молекула акридона имеет плоскую структуру, между группами $N-H$ и $O=C$ имеет место взаимодействие за счет водородной связи, а также присутствуют и $\pi-\pi$ взаимодействия. Считается, что упаковка молекул акридона в кристаллической решетке подобна упаковке молекул 9,10-антрахинона и индиго [172] (рисунок 13).



Рисунок–13. Кристаллическая упаковка акридоны [167]

Рентгеновский фазовый анализ – один из широко используемых методов качественного и количественного анализа, применяемый как для научно-исследовательских работ, так и для контроля в производстве, в том числе – фармацевтическом. Этот метод позволяет проводить анализ кристаллографических параметров, текстуры, остаточных напряжений для любых твердых кристаллических материалов, благодаря чему имеется возможность контроля состава продуктов синтеза, контроля фазовых переходов при термической и химико-термической обработке [169]. Поскольку каждое кристаллическое вещество, в том числе и различные акридоны, имеет свой набор дифрактометрических линий, отличающихся по положению и интенсивности, дифрактограмма, может использоваться как «отпечаток пальцев» для идентификации соединений в составе образца. Однако, в литературе практически отсутствуют сведения о кристаллографических параметрах замещенных акридонов.

С целью получения сведений о кристаллографических параметрах нами было выполнено исследование кристаллической структуры ряда синтезированных нами акридонов с заместителями в положениях 2 и 4 методом рентгеновской дифракции.

В процессе проведения дифрактометрических измерений использовалась классическая схема фокусировки по Брэггу-Брентано

[168,169], обеспечивающая высокую интенсивность дифрагированного излучения и высокое разрешение.

Угловое положение пиков на дифрактограмме определяется соответствующим межплоскостным расстоянием и правилом дифракции Брэгга (уравнение 5.1):

$$n\lambda=2d \sin \theta \quad (5.1)$$

где λ – длина волны рентгеновского излучения, θ – угол дифракции, d – период кристаллической решетки.

Полуширина дифрактометрических пиков зависит от размера зерна поликристаллов. С учетом возможной анизотропии размеров в разных направлениях полуширина пика в шкале 2θ определяется по уравнению Селякова-Шерера (уравнение 5.2):

$$w(2\theta) = 0,94\lambda/[L \cos \theta] \quad (5.2)$$

где L – средний размер кристаллита в направлении дифракционного вектора, λ – длина волны, θ – угол дифракции в радианах [170,171].

Синтезированные и очищенные поликристаллические образцы замещенных акридонов помещались в слабоотражающую кремниевую кювету и исследовались на рентгеновском дифрактометре MiniFlex II (рентгеновская трубка с анодом из меди, длина волны излучения $\lambda=15,4$ нм).

Некоторые из полученных дифрактограмм приведены на рисунках (14 – 18).

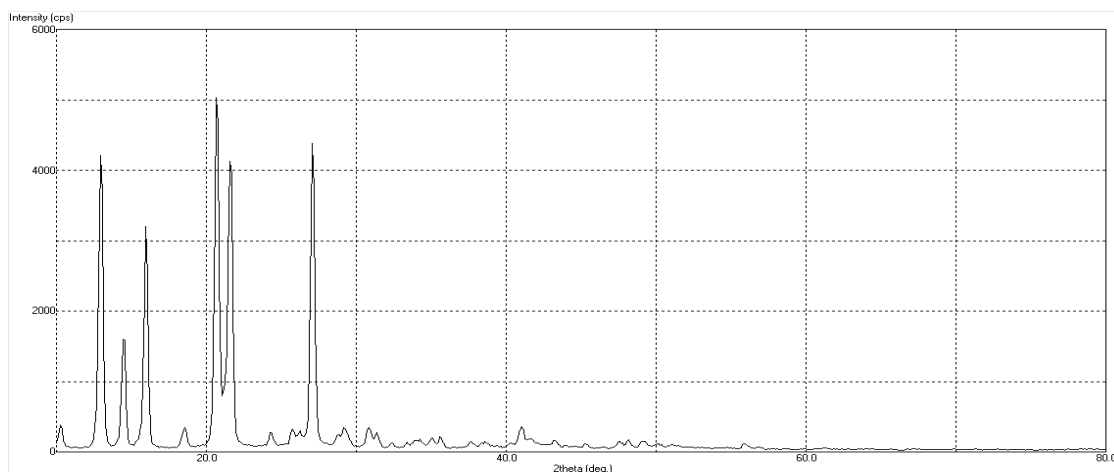


Рисунок –14. Дифрактограмма 4-метоксиакридона

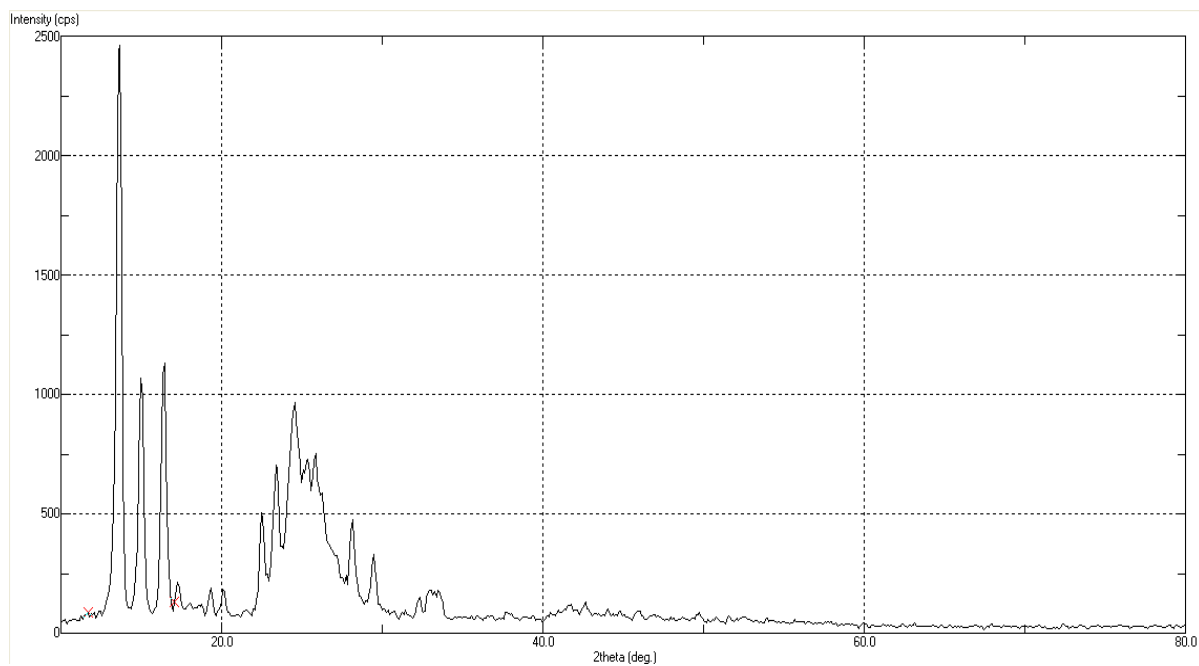


Рисунок –15. Дифрактограмма 2-метоксиакридона

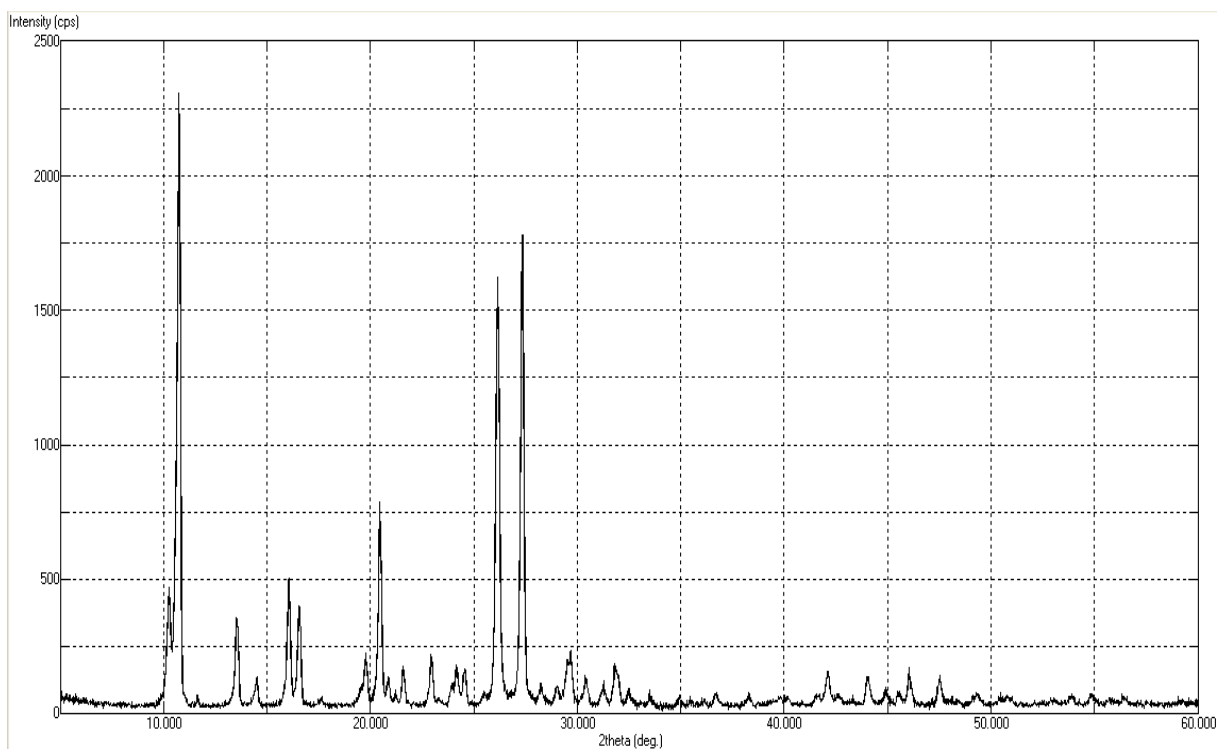


Рисунок –16. Дифрактограмма 4-фторакридона

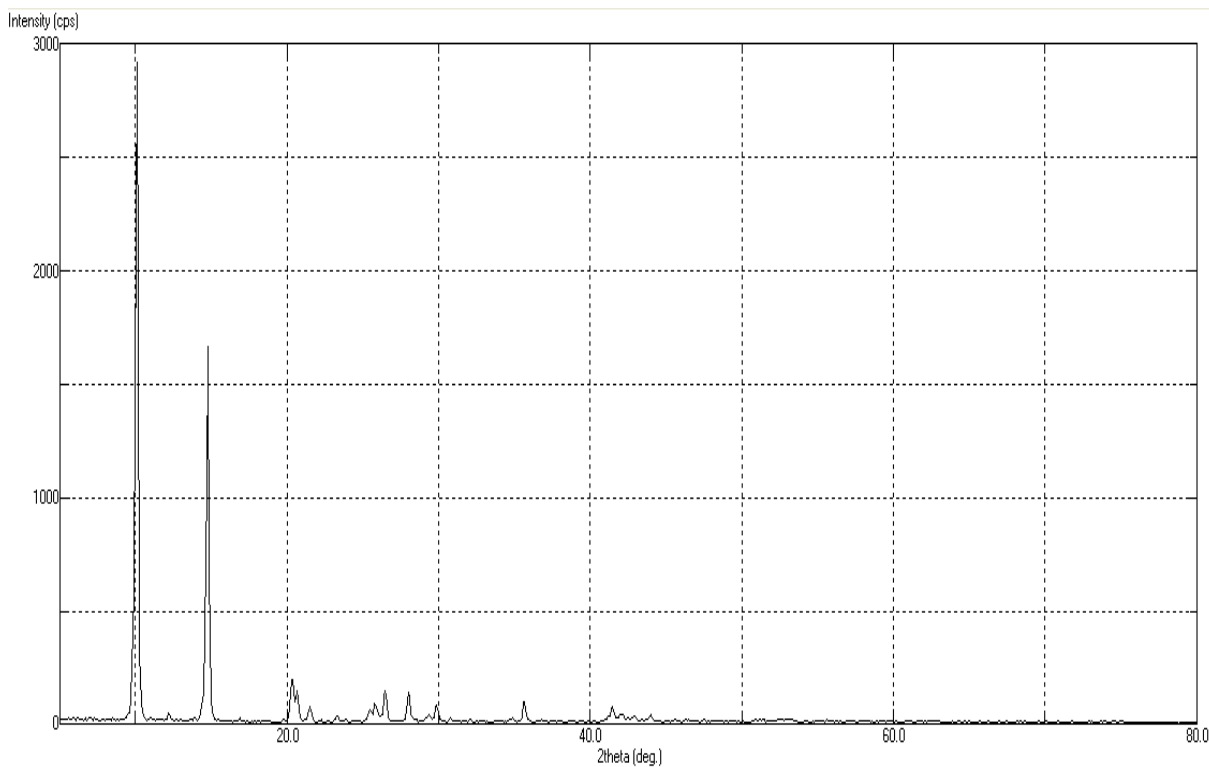


Рисунок –17. Дифрактограмма 2-фторакридона

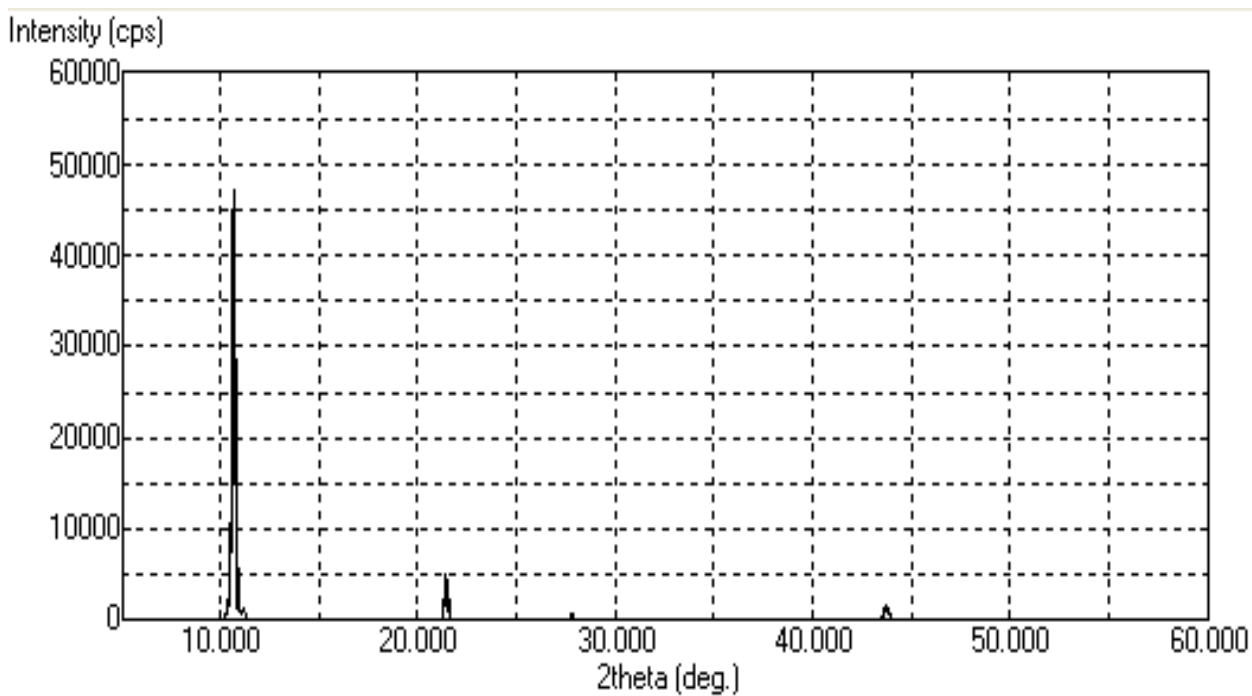


Рисунок –18. Дифрактограмма акридона

Как видно из представленных дифрактограмм, размер массива экспериментальных данных для образцов 2-метокси и 4-метоксиакридона составляет не менее 700 точек, для остальных образцов – не менее 5500 точек.

5.2 Анализ дифрактограмм синтезированных акридонов

На каждой дифрактограмме выявлено не менее полутора десятков выраженных рефлексов, соответствующих дифракционным линиям. На основании положений рефлексов на шкале 2θ вычислены межплоскостные расстояния для соответствующих hkl фаз. По значениям ширины пиков на половине их высоты, после соответствующего пересчета, по формуле (5.2) вычислены средние размеры областей когерентного рассеяния L (средние размеры кристаллитов в направлении дифракционного вектора).

В таблицах А1-А7 в приложении представлены результаты анализа дифрактограмм исследованных соединений.

Как видно из представленных результатов, в дифрактограмме незамещенного акридона (таблица А1) абсолютная интенсивность наиболее интенсивного пика составила 47192 импульса (cps). Для 2-метоксиакридона (таблица А2) величина абсолютной интенсивности наиболее интенсивного пика по сравнению с дифрактограммой акридона уменьшилась на порядок и составила менее 2000 импульсов, тогда как его изомера 4-метоксиакридона (таблица А3) максимальная интенсивность составила более 3500 импульсов.

В таблице А4 представлены результаты анализа дифрактограммы 2-карбоксиакридона. Можно отметить, что данная дифрактограмма характеризуется низкой максимальной интенсивностью (менее тысячи импульсов для самого интенсивного пика) и значительным уширением пиков, что связано с низкой степенью кристалличности вещества.

В отличие от 2-карбоксиакридона, для 4-карбоксиакридона характерно проявление текстуры образца, связанной с плоской «игольчатой» формой кристаллитов, что на дифрактограмме выражается в высокой максимальной интенсивности (11737 cps для самого интенсивного пика), при этом средний размер кристаллитов остается небольшим. Результаты анализа дифрактограммы представлены в таблице А5.

В таблице А6 представлены результаты анализа дифрактограммы 4-фторакридона. Максимальная интенсивность составила более 1400

импульсов. Аналогичные различия наблюдаются также в дифрактограммах 2-фторакридона (таблица А7).

Полученные данные свидетельствуют о существенном различии в кристаллическом строении замещенных акридонов в зависимости от типа и положения заместителя.

В таблице (22) обобщены полученные данные о количестве фиксируемых пиков, о размере областей когерентного рассеяния (ОКР) в направлении дифракционного вектора, соответствующего наиболее интенсивному пику (I_0), о наибольшем и наименьшем вычисленных значениях ОКР. Знание данных величин позволяет, с учетом известных допущений, оценить размер кристаллитов, в таблице также приведены эмпирические соотношения наиболее интенсивного и второго по интенсивности пиков.

Таблица–22

Образец	Количество пиков на дифрактограмме	Размер ОКР в направлении наиболее интенсивного пика (I_0), нм	Максимальное вычисленное значение ОКР, нм	Минимальное вычисленное значение ОКР, нм	Соотношение пика (I_0) и второго по интенсивности пика
Акридон	18	49.4	75.6	30.8	8.3
2-метоксиакридон	16	22.2	25.9	4.9	2.27
4-метоксиакридон	17	27.2	69.5	7.4	1.08
2-карбоксихидон	15	19.7	24.7	3.9	1.41
4-карбоксихидон	15	38.4	47.9	17.2	14.29
2-фторакридон	20	47.7	64.6	11.8	2.5
4-фторакридон	40	41.3	64.7	15.3	1.12

Как видно из данных таблицы, наибольшим размером кристаллитов из исследованных веществ характеризуются акридон и его фтор-замещенные производные. Для кристаллитов всех исследованных нами веществ характерна пластинчатая форма (что проявляется в значительной разнице

между максимальным и минимальным вычисленными значениями ОКР). Образцы акридона и 4-карбоксиякридона имеют выраженную текстуру в плоскости измерения, а в случае 4-метокси, 2-карбоксии и 4-фторакридонов текстура в плоскости измерения практически не проявляется.

5.3 Изучение особенностей дифрактограмм 2-фторакридона, выделенного из различных органических растворителей

В работах [78,79,173] показано, что производные 2-фторакридона представляют значительный практический интерес в связи с относительной легкостью их синтеза при практически количественном выходе и высокой биологической активности его производных. Поэтому представляет интерес изучение дифракционной модели кристаллической формы данного вещества, в том числе, в зависимости от вида растворителя из которого происходит перекристаллизация 2-фторакридона.

Рентгеновские дифрактограммы, измеренные для образцов 2-фторакридона приведены на рис. В1 - В5 в приложении.

На дифрактограммах 2-фторакридона выявлено, в совокупности, до 32 рефлексов. На основании положений рефлексов на шкале 2θ вычислены межплоскостные расстояния (d_{cp}) для соответствующих hkl фаз (таблица 23).

Таблица–23

Характеристики дифрактограмм 2-фторакридона, перекристаллизованного из различных растворителей

№ пика	Положение на шкале $2-\theta$ (град.)					d_{cp} (ангстр.)
	Бутанол	Уксусная кислота	ДМФА	ДМСО	Диоксан	
1	не уст.	не уст.	7.3	не уст.	не уст.	12.1
2	9.7	9.5	9.7	не уст.	9.4	9.1
3	10.1	10.1	10.8	10.1	10.1	8.8 (8.2)*
4	не уст.	не уст.	11.3	не уст.	не уст.	7.8
5	не уст.	12.2	12.3	12.2	не уст.	7.2
6	не уст.	не уст.	14.1	не уст.	не уст.	6.3
7	14.8	14.8	14.8	14.8	14.8	6.0
8	20.3	20.3	не уст.	20.3	20.2	4.4

9	20.7	20.7	21.1	20.7	20.6	4.3
10	21.5	21.5	21.7	21.5	21.4	4.1
11	не уст.	23.3	23.4	24.0	не уст.	3.8
12	25.5	25.5	25.6	25.5	25.5	3.5
13	25.9	25.8	25.9	25.8	25.9	3.4
14	26.4	26.5	26.5	26.4	26.4	3.3
15	не уст.	28.0	27.7	28.1	28.0	3.2
16	не уст.	29.4	29.0	29.2	не уст.	3.0
17	30.7	29.9	29.8	29.6	не уст.	3.0
18	не уст.	не уст.	34.4	34.7	не уст.	2.6
19	не уст.	35.7	35.7	не уст.	не уст.	2.5
20	не уст.	не уст.	35.8	не уст.	не уст.	2.5
21	не уст.	не уст.	37.8	не уст.	не уст.	2.4
22	не уст.	не уст.	40.4	не уст.	не уст.	2.2
23	не уст.	41.2	не уст.	не уст.	не уст.	2.2
24	41.4	41.5	не уст.	41.4	41.3	2.2
25	42.0	42.0	не уст.	42.0	41.9	2.1
26	не уст.	42.2	42.6	не уст.	не уст.	2.1
27	43.8	44.0	44.4	43.90	не уст.	2.0
28	не уст.	не уст.	48.9	не уст.	не уст.	1.9
29	не уст.	не уст.	50.6	не уст.	не уст.	1.8
30	52.9	не уст.	52.8	52.90	не уст.	1.7
31	не уст.	не уст.	53.8	не уст.	не уст.	1.7
32	не уст.	не уст.	74.6	не уст.	не уст.	1.3

*Для пика на дифрактограмме 2-фторакидона, полученного из ДМФА.

Вычисленные значения относительной интенсивности для десяти наиболее интенсивных пиков приведены в таблице (24).

Таблица–24

Значения относительной интенсивности (I/I_0 , где I_0 – интенсивность наибольшего рефлекса) для десяти наиболее интенсивных пиков в дифрактограммах 2-фторакридона, перекристаллизованного из различных растворителей

№ пика	Интенсивность рефлексов (в % от максимума для данной дифрактограммы)				
	Бутанол	Уксусная кислота	ДМФА	ДМСО	Диоксан
3	100	100	100	100	100
5	-	2	19	2	-
7	3	58	76	15	8
8	8	7	-	11	7
9	1	6	6	6	3
10	1	3	16	4	2
12	1	3	6	8	4
13	1	4	6	14	5
14	3	6	3	8	4
15	-	5	8	5	2

По значениям ширины пиков на половине их высоты, после соответствующего пересчета, по формуле (5.2) вычислены средние размеры кристаллитов (L) в направлении дифракционного вектора, соответствующего наиболее интенсивному пику (I_0) (таблица 25).

Таблица–25

Средние размеры кристаллитов 2-фторакридона, перекристаллизованного из различных растворителей

Величина	Растворитель				
	Бутанол	Уксусная кислота	ДМФА	ДМСО	Диоксан
L , нм	41	37	54	33	37
I_0 , cps	10239	2920	1567	3116	5751

Полученные данные позволили выявить существенную зависимость строения кристаллитов 2-фторакридона от природы растворителя, использованного для перекристаллизации. Так, использование бутанола, приводит к наиболее выраженному образованию кристаллитов пластинчатой и даже формы, подобно кристаллитам незамещенного акридона, и

проявлению анизотропии, что выражается в появлении на дифрактограмме одного пика с интенсивностью, в десятки раз превышающей интенсивность других пиков (проявление так называемой «текстуры»).

Похожая картина наблюдается и при использовании диоксана и диметилсульфоксида. Однако, учитывая расчетные данные о среднем размере кристаллитов в направлении дифракционного вектора, соответствующего наиболее интенсивному рефлексу, можно проследить процесс уменьшения влияния текстуры с уменьшением размера областей когерентного рассеяния. Так, при использовании диметилсульфоксида для перекристаллизации 2-фторакридона, средний размер ОКР уменьшается по сравнению с использованием бутанола примерно на 20% (с 41 нм до 33 нм), при этом число уверенно идентифицируемых на дифрактограмме пиков увеличивается с 13 до 18.

При оценке полученных данных следует принимать во внимание тот факт, что уменьшение размера кристаллитов может приводить к повышению микронапряжений в кристаллитах, что вносит определенную погрешность при применении формулы Селякова-Шерера. И, наоборот, рост кристаллитов в большинстве случаев приводит к снятию микронапряжений.

Кристаллиты 2-фторакридона, образовавшиеся при перекристаллизации в уксусной кислоте, обладают ещё большей изотропностью (относительная интенсивность второго по величине пика составляет около 58%) при этом их средний размер, определенный по размеру ОКР в направлении дифракционного вектора, соответствующего наиболее интенсивному рефлексу составляет около 37 нм.

Однако наилучшие результаты для исследования кристаллической структуры дает использование диметилформамида в качестве растворителя для перекристаллизации. Образовавшиеся в ДМФА кристаллиты обладают наибольшим расчетным средним размером (около 54 нм), при этом они в значительной степени изотропны, что сильно уменьшает негативное влияние текстуры и проявляется в возможности уверенно идентифицировать до 28-30

дифрактометрических пиков с достаточно высокой относительной интенсивностью.

Дифрактограмма 2-фторакидона, перекристаллизованного из ДМФА обладает и другими важными особенностями: так на ней наблюдается сдвиг наиболее интенсивного пика (соответствует расстоянию 8,185 ангстрем, тогда как на остальных дифрактограммах наиболее интенсивный пик соответствует межплоскостному расстоянию 8,75 ангстрем), что, возможно, является следствием уменьшения анизотропных деформаций кристаллической решетки, а также уменьшения микронапряжений. Другой особенностью является проявление выраженного пика, соответствующего брэгговскому расстоянию 12,1 ангстрема ($2\text{-theta } 7,3^\circ$), что имеет большое значение для правильной индексации пиков вещества. Кроме того, идентифицированы слабые пики в области больших углов 2-theta (соответствующие малым межплоскостным расстояниям в кристаллической решетке).

Полученный массив данных позволил провести предварительную индексацию дифракционных пиков и оценку параметров кристаллической решетки с использованием программы CMPR [158] по методам ИТО [158,160], DICVOL [161,162] и TREOR [160]. Установлен тип сингонии кристаллической решетки 2-фторакидона – триклинная (все трансляции ячейки Бравэ не равны друг другу). В качестве наиболее вероятных методом ИТО установлены следующие значения параметров решетки (Lattice constant) $a=12,58$, $b=36,28$, $c=3,60$, $\alpha=91,86^\circ$, $\beta=91,08^\circ$, $\gamma=83,34^\circ$, размер ячейки 1629 Å. Методом DICVOL04 в качестве наиболее вероятных предложены следующие значения параметров решетки: $a=10,29$, $b=10,56$, $c=12,68$, $\alpha=106,98^\circ$, $\beta=95,68^\circ$, $\gamma=104,76^\circ$, размер ячейки 1252,9 Å.

Полученные в результате проведенной нами работы данные являются хорошей базой для дальнейших прикладных исследований кристаллических свойств 2-фторакидона и других замещенных акридонов, дают возможность применения рентгенодифракционного метода, как достаточно простого и

экспрессного, наряду с другими традиционными аналитическими методами (ИК-спектроскопия, тонкослойная хроматография, хромато-масс-спектрометрия и т.д.) для более надежного контроля процессов синтеза замещенных акридонов, а также приготовления препаратов на их основе. Качественный и количественный анализ веществ и их смесей рентгенодифракционным методом возможен при наличии в используемых базах данных дифрактограмм чистых веществ, поэтому применение данного метода ограничивается только необходимостью синтеза и качественной очистки новых веществ, снятия максимально качественных и информативных дифрактограмм, их индексированием и внесением в соответствующие базы данных.

Таким образом, осуществлены измерения и анализ дифрактограмм 2-метокси, 4-метокси, 2-карбоксии, 4-карбоксии, 2-фтор и 4-фторакридона, установлены такие кристаллографические параметры, как положение и относительная интенсивность дифрактометрических пиков, межплоскостные расстояния, установлены также величины областей когерентного рассеяния, связанных со средним размером кристаллитов в направлении дифракционных векторов. Выявлены различия, как в форме кристаллитов, так и структуре кристаллов, связанные с видом и положением заместителя в молекуле замещенного акридона.

На примере 2-фторакридона показана возможность влияния на строение кристаллитов варьированием вида растворителя, используемого для перекристаллизации.

Обобщение данных, полученных в серии измерений дифрактограмм 2-фторакридона, позволило установить тип сингонии кристаллической решетки, провести предварительную индексацию дифракционных пиков различными методами.

ВЫВОДЫ

1. Впервые проведено систематическое изучение влияния сонохимической активации на синтез 2-(фениламино)бензойных кислот. Показано, что в синтезе производных 2-(фениламино)бензойных кислот применение сонохимической активации сокращает продолжительность реакции не менее чем на 20 % и незначительно влияет на выход продукта по сравнению с термическими условиями.
2. Впервые проведена циклизация различных 2-(фениламино)бензойных кислот в среде полифосфорной кислоты в условиях сонохимической активации. Определены кинетические характеристики процесса. Показано, что сонохимическая активация процесса циклизации сопровождается снижением энергии активации.
3. Впервые систематически изучена возможность проведения циклизации 2-(фениламино)бензойной кислоты в акридон в среде органического растворителя в условиях межфазного катализа. Найдено, что приемлемые выходы акридона могут быть получены при использовании не менее 1 моль катализатора на 1 моль 2-(фениламино)бензойной кислоты, при этом получаемый акридон содержит примесь 9-хлоракридина.
4. Осуществлено сульфирование 2-замещенных акридонов. Методом ЯМР ^1H показано, что сульфирование 2-замещенных акридонов осуществляется преимущественно в ядро, не содержащее заместителя. Для полученных акридонсульфокислот выявлена умеренная антимикробная активность по отношению к тест-штаммам микроорганизмов.

5. При выполнении диссертационной работы синтезировано 15 новых соединений.

6. Получен набор рентгеновских дифрактограмм ряда замещенных акридонов, произведен их анализ и выявлены их особенности. Установлено влияние вида растворителя, используемого для перекристаллизации 2-фторакридона на строение кристаллитов. Показано, что использование диметилформаида в качестве растворителя для перекристаллизации позволяет получить кристаллиты, обладающие наибольшим расчетным средним размером и изотропностью.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Pat. WO2004047833A3. Anthranilic acid amides and the derivatives thereof as cosmetic and pharmaceutical agents / Martina Herrmann, Holger Joppe, Christopher, Sabater-Luentzel, Gerhard Schmaus, Tobias Voessing. Filing. Nov. 20. 2003. Publication. Jan 13. 2005.
2. Pat. WO2005016867A2. Anthranilic acid derivatives and their use as activators of the hm74a receptor / Mathew Campbell, Jonathan Richard Hatley, Paul Jag Heer, Mcurtrie Andrew Mason, Leo Ivan Pinto, Sharooq Shahzad Rahman, David Edward Ian Smith. Filing. Feb 14. 2006. Publication. Aug.17. 2006.
3. Pat. US8410106 B2. Hydrazine-substituted anthranilic acid derivatives / Rüdiger Fischer, Heinz-Juergen Wroblowsky, Ernst Rudolf Gesing, Christoph Grondal, Achim Hense, Arnd Voerste. Filing Feb 3. 2011. Publication. Apr.2. 2013. Pat. WO1996016954A1. Derivatives of anthranilic acid useful as fungicides / Kenneth Ian Boddy, Dominic Peter Riordan, John Peter West. Filing. Dec.1.1995. Publication. Jun 6. 1996.
4. Pat. US20060074112 A1. N-aryl (thio) anthranilic acid amide derivatives, their preparation and their use as VEGF receptor tyrosine kinase inhibitors / Karl-Heinz Altmann, Guido Bold, Pascal Furet, Paul Manley, Jeanette Wood, Stefano Ferrari, Francesco Hofmann, Jurgen Mestan, Andreas Huth, Martin Kruger, Dieter Seidelmann, Andreas Menrad, Martin Haberey, Karl-Heinz Thierauch. Filing. 20.10.2005. Publication. April 6.2006.
5. Jianke Li, Brian D. Wakefield, J. Craig Ruble, Cory M. Stiff, Donna L. Romero, Keith R. Marotti, Michael T. Sweeney, Gary E. Zurenko, Douglas C. Rohrer, Atli Thorarensen. Preparation of novel antibacterial agents. Replacement of the central aromatic ring with heterocycles // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letter*. –April.15. 2007. –Volume 17, Issue 8. –P 2347-2350.

6. Pat. US20040248947A1. Anthranilic acid amides and pharmaceutical use thereof / Guido Bold, Pascal Furet, Paul W. Manley. Filing. Nov 7 2002. Publication. Dec. 9. 2004.
7. Синтез, противовоспалительная и анальгетическая активности некоторых ариламидов N-замещенных антраниловых кислот / А.Б. Шакирова, А.В. Подчезерцева, Л.М. Коркодинова [и др.] // Хим.-фармац. журн. - 2001.-Т. 35, № 4.- С. 17-19.
8. Яр Зар Хтун. Кудрявцева. Т.Н. Синтез N-фенилантраниловой кислоты в условиях микроволновой и ультразвуковой активации // Менделеев-2013. Органическая химия. Седьмая всероссийская конференция молодых учёных, аспирантов и студентов с международным участием по химии и нанотехнологиям. Тезисы докладов. –СПБ. : Соло, 2013.- 322с.
9. Iwona E. Wrona , Ana E. Gabarda , Gwilherm Evano and James S. Panek. Total synthesis of reblastatin // Journal of The American Chemical Society. – Oct.6. 2005. Volume 127, Issue 43.–P 15026-15027.
10. A. Thorarensen, J. Li, B.D. Wakefield, D.L. Romero, K.R. Marotti, M.T. Sweeney, G.E. Zurenko and R.W. Sarver, Bioorg. Preparation of novel anthranilic acids as antibacterial agents: extensive evaluation of structural and physical properties on antibacterial activity and human serum albumin affinity // Medicinal Chemistry Letters. – Jun.1. 2007. – Volume 17, Issue 11: –P 3113-3116.
11. J.R. Vane and R.M. Botting. New insights into the mode of action of anti-inflammatory drugs // Inflammation Research. – Jan.1.1995.– Volume 44, Issue 1. –P 1-10.
12. V. Dokorou, A. Primikiri and D.K. Demertzi. The triphenyltin(VI) complexes of NSAIDs and derivatives. Synthesis, crystal structure and antiproliferative activity // Potent anticancer agents. Journal of Inorganic Biochemistry. – Feb 1 2011. –Volume 105, Issue 2. –P 195-201.

13. B.V. Oza, H.M. Petrassi, H.E. Purkey and J.W. Kelly. Synthesis and evaluation of anthranilic acid-based transthyretin amyloid fibril inhibitors // *Medicinal Chemistry Letters*. –Jan.4.1999. –Volume 9, Issue 1. –P 1-6.
14. V.B. Oza, C. Smith, P. Raman, E.K. Koepf, H.A. Lashuel, H.M. Petrassi, K.P. Chiang, E.T. Powers, J. Sacchettinni and J.W. Kelly, *J. Med. Chem.* Synthesis, structure, and activity of diclofenac analogues as transthyretin amyloid fibril formation inhibitors // *Journal of Medicinal Chemistry*.– Jan.17. 2002.– Volume 45, Issue 2. –P 321-332.
15. N.S. Green, S.K. Palaninathan, J.C. Sacchettini and J.W. Kelly, *J. Am. Chem. Soc.* Synthesis and Characterization of Potent Bivalent Amyloidosis Inhibitors That Bind Prior to Transthyretin Tetramerization // *Journal of American Chemical Society*.– Oct.1.2003. –Volume 125, Issue 44. –P 13404-13414.
16. Carlos H. Lopez, Adelar Bracht, Nair S. Yamamoto, Emy L. Ishii-Iwamoto, Emerson Sampaio, Ana M. Kelmer-Bracht. The action of flufenamic acid and other nonsteroidal anti-inflammatories on sulfate transport in the isolated perfused rat liver // *General Pharmacology*. –June.1.1999. –Volume 32, Issue 6.– P 713-720.
17. Pat. WO2009037705A2. Esters of *N*-phenylanthranilic acid for use in the treatment of cancer and inflammation / Bernard Attali, Asher Peretz, Amiram Raz, Maya Talmon. Filing. Sep.18.2008. Publication. Mar.26.2009.
18. Pat. WO2003062191A1. *N*-(4-substituted phenyl)-anthranilic acid hydroxamate esters / Douglas Stephen Barrett, David Michael Kaufman, John Bruce Jared Milbank, William Gordon Rewcastle, Ann Julie Spicer, Haile Tecle. Filing. Jan 13. 2003. Publication. Jul.31.2003.
19. Pat. US3420871A. Anthranilic acid esters / Robert Allan Scherrer and Franklin Willard Short. Filing. Sep 1.1964. Publication. Jan.7. 1969.
20. Maria T. Cocco, Cenzo Congiu, Valentina Lilliu, Valentina Onnis. Synthesis of new *N*-(2 - (trifluoromethyl) pyridin-4-yl) anthranilic acid derivatives and their evaluation as anticancer agents // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. –Dec.6.2004.–Volume 14, Issue 23. – P 5787-5791.

21. Э. Г. Ямпольская, И. А. Смирнова, З. И. Краснолобова, И. Л. Розенфельд, В. П. Персианцева, В. М. Брусникина и Б. В. Бочаров (71) Ингибитор окисления свинца для отрицательного электрода свинцового аккумулятора. Патент SU 576629 Заявлено 22.06.76 Опубликовано 15.10.77. Бюллетень М 38.
22. Барковский В.И.; Мальчевская Т.Н. Помогаева Л.С. Сухинина Н.Г. Суднеко В.В. Активная масса для отрицательного электрода свинцового аккумулятора. Патент RU 2035095 Заявлено 05.01.1993. Опубликовано 10.05.1995.
23. Pat. US3642632A. Anthranilic acid esters as lubricant additives / John F.Coburn, Stephen J. Metro. Filing. May 24. 2968. Publication. Feb.15.1972.
24. High Performance Pigments/ Second Revised and expanded Edition / WILEY-VCH Verlag GmbH&Co KGaA. Weinheim. –2009. –516с. URL.Дата обращения 20.01.2014 г.
25. Peter Nikolov, Irina Petkova, Gottfried Köhler, Stefan Stojanov. Deactivation processes and hydrogen bonding of excited N-substituted acridones // Journal of Molecular Structure. –July.20.1998. –Volume 448, Issues 2–3.– P 247-254.
26. Chen J, Zhang J, Haung L, Lin X, Chen G. Hybridization biosensor using 2-nitroacridone as electrochemical indicator for detection of short DNA species of Chronic Myelogenous Leukemia // Biosens Bioelectron . –Nov.15.2008. – Volume 24, Issue 3.–P 349-355.
27. A. P. Demchenko, P. R.Callis. Advanced Fluorescence Reporters in Chemistry and Biology I / Том 1. P. T.Chou - 2010 - Page: 389.
28. Chao Huang, Sheng-Jiao Yan, Yan-Mei Li, Rong Huang, Jun Lin. Synthesis of polyhalo acridones as pH-sensitive fluorescence probes // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – August.1.2010. –Volume 20, Issue 15. – P 4665-4669.
29. Богданова О.Н., Грехнева Е.В., Кудрявцева Т.Н. Синтез флуоресцентных индикаторов для кислотно-основного титрования на основе производных акридона // Тезисы докладов XXIII Российской молодежной

конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» - Екатеринбург, 23-26 апреля 2013 г. С. 84-85.

30. Erdong Liu. The Synthesis of a New Reagent For Detecting Cyanide // *Oriental Journal of Chemistry*. – Jan. 29.2012. –Volume 28, Issue1. –P. 19-22.
31. Jinghua Chen, Jing Zhang, Qian Zhuang, Jing Chen, Xinhua Lin Electrochemical Studies of the Interaction of 2-Nitroacridone with DNA and Determination of DNA // *Electroanalysis*, 2007. No 17. P.p. 1765-1772.
32. J. L. Reymond, T. Koch, J. Schröer, E. Tierney A general assay for antibody catalysis using acridone as fluorescent tag // *Proc. Natl. Acad. Chi. USA*, 1996. V. 93. Pp. 4251-4256.
33. Xianen Zhao, Yourui Suo Analysis of primary aromatic amines using precolumn derivatization by HPLC fluorescence detection and online MS identification // *J. Sep. Sci.* 2008. No 31. Pp. 646–658
34. Zhao Xian-En, Li Yu-Lin, You Jin-Mao, Liu Yong-Jun, Suo You-Rui Pre-column Derivatization-High Performance Liquid Chromatography for the Determination of Aliphatic Amines with Fluorescence Detection and Mass Spectrometry Identification // *Chinese Journal of Analytical Chemistry*, 2007. V. 35, No 6. Pp.779-785
35. Jinmao You, Xinjun Fan, Wenjian Lao, Qingyu Ou, Qingcun Zhu High performance liquid chromatographic determination of N-nitrosoamines by pre-column fluorescence derivatization with acridone-N-acetyl chloride // *Talanta*, 1999. No 48. Pp. 437-449.
36. S.M.Sabry, H. Mahgoub Voltammetric, spectrofluorometric and spectrophotometric methods to determine flufenamic acid // *Pharmaceutical and biomedical analysis*, 1999. No 21. Pp. 993-1001.
37. Marcin Koba, Tomasz Błaczek, Michał Piotr Marszał. Importance of retention data from affinity and reverse-phase high-performance liquid chromatography on antitumor activity prediction of imidazoacridinones using QSAR strategy // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. –May-June. 2012. –Volume 64-65, Issue . –P. 87-93.

38. Jerzy Konopa. Antitumor acridines with diaminoalkylo pharmacophoric group // *Pure and Apply Chemistry*. –2001.–Volume. 73, No. 9, P. 1421-1428.
39. Jan Mazerski and Karolina Muchewicz. The intercalation of imidazoacridinones into DNA induces conformational changes in their side chain // *Acta Biochimica Polonica*. –2000. –Volume. 47, Issue. 1. –P. 65-78.
40. Krzysztof Lemke, Virginie Poindessous, Andrzej Skladanowski, and Annette K. Larsen. The Antitumor Triazoloacridone C-1305 Is a Topoisomerase II Poison with Unusual Properties // *Molecular Pharmacology*. –July.13.2004. – Volume.66, Issue.4. –P. 1035-1042.
41. Grzegorz Cholewiński, Krystyna Dzierzbicka, Aleksander M. Koodziejczyk. Natural and synthetic acridines/acridones as antitumor agents: their biological activities and methods of synthesis // *Pharmacological Reports*. –May-Jun 2011.– Volume. 63, Issue. 2. –P. 305-336.
42. WO 1998015554 A1. Acridone derivatives and method of preparation of 8-hydroxy imidazoacridinone derivatives / Konopa Jerzy Kazimierz; Konieczny Marek Tadeusz. Filing. Sep. 10. 1997. Publication. Apr.16.1998.
43. Nicolas Desbois, Maryline Gardette, Janine Papon, Pierre Labarre, Aurélie Maisonial, Philippe Auzeloux, Claire Lartigue, Bernadette Bouchon, Eric Debiton, Yves Blache, Olivier Chavignon, Jean Claude Teulade, Jean Maublant, Jean-Claude Madelmont, Nicole Moins, Jean-Michel Chezal. Design, synthesis and preliminary biological evaluation of acridine compounds as potential agents for a combined targeted chemo-radionuclide therapy approach to melanoma // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – Aug.15.2008.–Volume.16, Issue.16. –P. 7671-7690.
44. Chunmei Gao, Yuyang Jiang, Chunyan Tan, Xuyu Zu, Huachen Liu, Derong Cao. Synthesis and potent antileukemic activities of 10-benzyl-9 (10H)-acridinones // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. –Sep.15.2008.–Volume 16, Issue 18.– P. 8670-8675
45. Sathish N.K., GopKumar P., Rajendra Prasad V.V.S., Shanta Kumar S.M., Mayur Y.C. Synthesis, Chemical characterization of novel 1,3-dimethyl

- acridones as cytotoxic agents, and their DNA-binding studies // *Medical Chemistry Research*, 2010. No 19. –Page. 674-689.
46. James P. Dheyongera, Werner J. Geldenhuys, Theodor G. Dekker, Motlalepula G. Matsabisa and Cornelis J. Van der Schyf. Synthesis, biological evaluation, and molecular modeling of novel thioacridone derivatives related to the anticancer alkaloid acronycine // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – Feb.1. 2005. Volume 13, Issue 3. – P. 689-698.
47. Aymé Fernández-Calienes Valdés. Acridine and Acridinones: Old and New Structures with Antimalarial Activity // *The Open Medicinal Chemistry Journal*. –March.9. 2011. –Volume. 5. –P. 11-20.
48. Rolf W. Winter, Jane X. Kelly, Martin J. Smilkstein, Rozalia Dodean, Grover C. Bagby, R. Keaney Rathbun, Joshua I. Levin, David Hinrichs, Michael K. Riscoe. Evaluation and lead optimization of anti-malarial acridones // *Experimental Parasitology*. –Sep. 2006. –Volume.114. Issue.1. –P. 47-56.
49. James P. Dheyongera, Werner J. Geldenhuys, Theodor G. Dekker, Motlalepula G. Matsabisa and Cornelis J. Van der Schyf. Thioacridone antimalarial activity of compounds related to acronycine alkaloid // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – Mar.1. 2005. –Volume.13, Issue. 5. – P.1653-1659.
50. Циклоферон 12,5 % для инъекций: итоги и перспективы клинического применения: аннотированный сборник. Ф.И. Ершов, М.Г. Романцов, А.Л. Коваленко, В.А. Исаков, Ю.В. Аспель. – Санкт-Петербург. – 1999. – 25 с.;
51. Пат. 000382 РФ. 1-Дезокси-1-N-(метил-(2-акридон-9-он-10-ил-ацетат)-аммоний-D-глюцитола, обладающий пролонгированной интерферогенной активностью в отношении всех типов интерферона. Л.Е. Алексеева, А.Л. Коваленко; заявл. 22.01.1998; опубл. 24.06.1999.
52. Пат. 2020941 РФ. Способ получения противовирусного средства. О.В. Травкин, Е.В. Яковлева, Е.В. Буянова; заявл. 06.07.1992; опубл. 15.10.1994.

53. Пат. 2115415 РФ. Твердая дозированная форма для перорального применения, обладающая противовирусной активностью (варианты). Н.П. Чижов, А.Л. Коваленко, Л.Е. Алексеева; заявл. 15.03.1995; опубл. 20.07.1998.
54. Пат. 2162843 РФ. Способ получения натрия 10-метиленкар-боксилат-9-акридона или 10-метиленкарбоксо-9-акридона из акридона. закрытое акционерное общество "АСГЛ - Исследовательские Лаборатории"; заявл. 19.05.1998; опубл. 10.02.2001.
55. Пат. 2033413 РФ. Способ получения сложных эфиров N-метиленкарбоксо-9-акридона. О.В. Травкин, Е.В. Яковлева, Е.В. Буянова; заявл. 28.01.1993; опубл. 20.04.1995.
56. Пат. 2029764 РФ. Способ получения N-метиленкарбоксо-9-акридона или его натриевой соли. О.В. Травкин, Е.В. Яковлева, Е.В. Буянова; заявл. 16.11.1992; опубл. 27.02.1995.
57. Пат. 2118532 РФ. Противоинфекционное, противовоспалительное и противоопухолевое лекарственное средство. О.В. Травкин, Е.В. Яковлева; заявл. 10.04.1996; опубл. 10.09.1998.
58. Пат. 2214281 РФ. Препарат для борьбы с внутрибольничной инфекцией, обработки медицинских инструментов и средств личной гигиены. П.А. Гембицкий, К.М. Ефимов, Н.А. Поликарпов; заявл. 27.03.2002; опубл. 20.10.2003.
59. Пат. 2182004 РФ. Лекарственный препарат для парентерального применения. Л. Е. Алексеева, А.Л. Коваленко; заявл. 22.02.2001; опубл. 10.05.2002.
60. Пат. 2197248 РФ. Лекарственный препарат, обладающий иммуномодулирующим, иммунокорректирующим, противопаразитарным, противосклеротическим, противовирусным, противобактериальным, противогрибковым, противовоспалительным и противоопухолевым действием, и способ его приготовления. О.В. Травкин, Е.В. Яковлева; заявл. 20.03.2001; опубл. 27.01.2003.

61. Пат. 2080108 РФ. Иммуномодулирующее лекарственное средство. О.В. Травкин, Е.В. Яковлева, Е.В. Буянова; заявл. 17.01.1994; опубл. 27.05.1997.
62. Szulz. Z. Synthesis of Halogen Derivatives of 9-Oxo-10-acridineacetic Acid as Potential Interferon Inducers // Journal für praktische Chemie. – 1987. – Vol. 329, Issue 4. – P. 741-744.
63. Pat. 5658886 A US. Acridinone derivative, compositions containing same and a method for using same to treat chlamydia trachomatis / N.P. Chizhov, R.A. Kupchinsky, L.E. Alekseeva, A.L. Kovalenko, M.A. Borisova. Filing. 23.02.1994. Publication. 19.08.1997.
64. Пат. 2036198 РФ. *N*-метил-*N*-(α ,*D*-глюкопиранозил)аммония-2-(акридон-9-он-10-ил)ацетат (циклоферон), обладающий интерфероногенной, противовирусной, в том числе антиВИЧ, антипаразитарной, антипромоторной, радиопротективной активностью. Н.П.Чижов, Р.А. Купчинский, Л.Е. Алексеева. А.Л. Коваленко, М.А. Борисова; заявл. 01.04.1993; опубл. 27.05.1995.
65. Пат. 2071773 РФ. Лекарственное средство для лечения синдромов приобретенного иммунодефицита, в том числе ВИЧ-обусловленных. Н.П.Чижов, Р.А. Купчинский, Ю.В. Аспель, А.Л. Коваленко, Л.Е. Алексеева. М.А. Борисова, Ф.И. Ершов; заявл. 19.07.1993; опубл. 20.01.1997.
66. Пат. 2076710 РФ. Лекарственное средство для лечения опухолевых заболеваний. Р.А. Купчинский, Н.П. Чижов, А.Л. Коваленко, Л.Е. Алексеева, М.А. Борисова; заявл. 19.07.1993; опубл. 10.04.1997.
67. Пат. 2052264 РФ. Лекарственное средство для лечения вирусных заболеваний у животных. А.Л. Коваленко, Л.Е. Алексеева, Н.П. Чижов, М.А. Борисова, Р.А. Купчинский; заявл. 19.07.1993; опубл. 20.01.1996.
68. Пат. 2071768 РФ. Лекарственное средство для лечения атеросклероза и его осложнений. Р.А. Купчинский, Н.П. Чижов, А.Л. Коваленко, Л.Е. Алексеева, М.А. Борисова; заявл. 19.07.1993; опубл. 20.01.1997.

69. Пат. 2169563 РФ. Способ лечения анкилозирующего спондилоартрита. А.С. Губа; заявл. 25.05.2000; опубл. 27.06.2001.
70. Пат. 2140215 РФ. Способ лечения полипозного риносинусита. А.Е. Константинов, Г.Ф. Иванченко, С.С. Григорян; заявл. 03.11.1998; опубл. 27.10.1999.
71. Пат. 2147434 РФ. Способ лечения рецидивирующих форм урогенитального кандидоза женщин. О.Е. Демичева, Л.А. Бульвахтер, М.М. Менделенко; заявл. 16.06.1999; опубл. 20.04.2000.
72. Пат. 2166960 РФ. Способ профилактики раннего сепсиса у тяжелообожженных детей. Е.С. Верещагина. И.Р. Вазина; Г.Г. Храпункова, Л.А. Калентьева; заявл. 22.03.1999; опубл. 20.05.2001.
73. Пат. 2173155 РФ. Ранозаживляющий, противовоспалительный и противоинфекционный лекарственный препарат. Л.Е. Алексеева, А.Л. Коваленко; заявл. 19.12.2000; опубл. 10.09.2001.
74. Огороков А.Н. Лечение болезней внутренних органов, Т. 1.Мн. Вим. шк. – 1997. – 533 с.
75. Романцов М.Г., Ершов Ф.И., Коваленко А.Л., Голубев С.Ю. Иммунодефицитные состояния: коррекция циклофероном . С.Петербург: ПТФФ "Полисан". – 1998. – 113 с.
76. Yan He, Pei-Fen Yao, Shuo-bin Chen, Zhi-hong Huang, Shi-Liang Huang, Jia-Heng Tan, Ding Li, Lian-Quan Gu, Zhi-Shu Huang. Synthesis and evaluation of 7,8-dehydrorutaecarpine derivatives as potential multifunctional agents for the treatment of Alzheimer's disease // European Journal of Medicinal Chemistry. – May. 2013.–Volume 63. P. 299-312.
77. Octtmeier W., Masson K., Soll M. The acridones, New inhibitors of mitochondrial NADH: ubiquinone oxidoreductase (complex I) // Biochemical et biophysical Acta, 1992. No 1099. Pp. 262-266.
78. Т.Н.Кудрявцева, К.В.Богатырев, П.И.Сысоев, Яр Зар Хтун, Л.Г. Климова. Синтез и исследование антибактериальной активности

некоторых производных фторзамещенных акридонов // Фторные заметки. –2013. –№. 2 (87).

79. T.N.Kudryavtseva , K.V.Bogatyrev , P.I.Sysoev , Yar Zar Htun , L.G. Klimova. Synthesis and study of antibacterial activity of some fluorosubstituted acridones derivatives // Fluorine notes.– 2013. –Vol. 2(87).
80. Rahimizadeh M., Pordel M., Bakavoli M., Bakhtiarpoor Z., Orafaiea. Synthesis of imidazo[4,5-a]-acridones and imidazo[4,5-a]-acridines as potential antibacterial agents // Monatsh. Chem. 2009. No 140. Pp. 633-638.
81. Pat. US 4474774A. Acridone substituted phosphorus compounds, compositions containing same and insecticidal method of use / J.T. Traxler. Filing. Jan.31.1983. Publication. Oct.2.1984.
82. Pat. US7842406B2. Oled Device With Substituted Acridone Compounds / Shouquan Huo, Joseph C, Deaton. Filing. Dec. 14. 2007. Publication. Nov.30,2010.
83. Klaus Hunger, Willy Herbst. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry / Pigments, Organic Published Online: – Jun.15.2000.
84. M. Pope and C. E. Swenberg. Electronic Processes in Organic Crystals and Polymers / 2nd Edition. Oxford University Press, New York. –1999. –1328c.
85. Eric Daniel Głowacki, Lucia Leonat, Mihai Irimia-Vladu, Reinhard Schwödiauer, Mujeeb Ullah, Helmut Sitter, Siegfried Bauer, and Niyazi Serdar Sariciftci. Intermolecular hydrogen-bonded organic semiconductors-Quinacridone versus pentacene //Applied Physics Letters. – July.12.2012. – Volume.101. Issue.2. –P. 023305 - 023305-4.
86. Teresa L. Chen, John Jun-An Chen, Luis Catane, Biwu Ma. Fully solution processed p-i-n organic solar cells with an industrial pigment-Quinacridone // Organic Electronics. –July.1.2011. –Volume 12, Issue 7.– P. 1126-1131.
87. Iqbal Javed, Zoulun Zhang, Tai Peng, Tianlei Zhou, Hongyu Zhang, Muhammad Issa Khan, Yu Liu, Yue Wang. Solution processable quinacridone based materials as acceptor for organic heterojunction solar cells

- // Solar Energy Materials and Solar Cells. –Sep. 1. 2011. –Volume. 95, Issue. 9. –P.2670-2676.
88. Wakimoto T., Yonemoto Y., Funaki J., Tsuchida M., Murayama R., Nakada H., Matsumoto H., Yamamura S., Nomura M. Stability characteristics of quinacridone and coumarin molecules as guest dopants in the organic LEDs // Synthetic Metals, 1997. No 91, Pp. 15-19.
 89. Tianlei Zhou, Tao Jia, Bonan Kang, Fenghong Li, Mats Fahlman, and Yue Wang Nitrile-Substituted QA Derivatives: New Acceptor Materials for Solution-Processable Organic Bulk Heterojunction Solar Cells // Adv. Energy Mater. 2011. No 1, Pp. 431–439.
 90. Mishra A., Bäuerle P. Small Molecule Organic Semiconductors on the Move: Promises for Future Solar Energy Technology // Angew. Chem. Int. Ed. 2012. V. 51. P. 2020 – 2067.
 91. Willy Herbst, Klaus Hunger . Industrial Organic Pigments.– March. 6. 2006.– 462 c .
 92. K.Venkataraman. The Chemistry Of Synthetic Dyes, Volume 5. –Jan.1. 2012. – 696c.
 93. Pat.US3978062. Acridone Compounds / Rodolf Altiparmakian, Binningen; Hans Bohler, Rheinfelden, AG, both of Switzerland. Filing.Jan.9.1974. Publication. Aug.31.1976.
 94. Pat. US 4033965A. Burdeska K.Schwander H / Nitro Acridone Dyes. Filing. April. 16. 1975. Publication. July.5.1977.
 95. Paul E. Fanta. The Ullmann Synthesis of Biaryls // Synthesis.–Volume 1. – P.9-21.
 96. F. Ullmann and Jean Bielecki. Ueber Synthesen in der Biphenylreihe // Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft.– Mai-August,1901. – Volume 34, Issue 2. –P. 2174-2185.
 97. M. Day, A. T. Peters. Jnr. The Synthesis and Ultraviolet Spectra of Nitrodiphenylamine Disperse Dyes II-The Synthesis of some Substituted 2-

- and 4-Nitrodiphenylamines // Journal of the Society of Dyers and Colourists. –April 1967. –Volume 83, Issue 4. –P. 137-143.
98. Hanakere R. Girisha, Gejjalagere R. Srinivasa and D. Channe Gowda. A simple and environmentally friendly method for the synthesis of *N*-phenylanthranilic acid derivatives // Journal of chemical research. – May.2006.– Volume 2006, Issue 5. –P.342-344.
99. J. M. F. Gagan. 9-Acridanones. Chemistry of Heterocyclic Compounds / Edited by R. M. Acheson.–Volume 9. –1973.
100. Henk L. Aalten, Gerard. Van Koten, Kees. Goubitz, Casper H. Stam. The Hurtley reaction. 1. Synthesis and characterization of copper(I) benzoates containing reactive ortho C-X (X = Cl, Br) bonds and their reactivity toward organocopper(I) compounds: crystal structure of a thermally stable trinuclear hetero copper(I) cluster, bis (benzoato) mesityltricopper (I) // Organometallics. –Oct. 1989. –Volume 8, Issue 10. – P. 2293-2299.
101. Margaret M. Jamison and E. E. Turner. Some derivatives of diphenylamine and a new synthesis of *N*-arylanthranilic acids and of acridones // Journal of the Chemical Society. –1937. –Issue 0. –P. 1954-1959.
102. J. M. Birchall and D. H. Thorpe. Rearrangements of diphenylamine derivatives. Part I. The rearrangement of *N*-benzoyldiphenylamine and some related acylation reactions // Journal of the Chemical Society C: Organic. – 1967. –Issue 0. –P. 2071-2076.
103. R. M. Acheson and M. J. T. Robinson. The bromination of acridone // Journal of the Chemical Society (Resumed). –1953. –Issue 0. –P. 232-238.
104. Lehmstedt A. Über *ms*-Acridin-Derivate (II). VI. Mitteil. Über Acridin // Berichte der deutsch. – Juni.10.1931. –Volume 64, Issue 6. –P.1232-1239.
105. Kurt Lehmstedt, Hans Klee. Über das "Acridol" und die Tautomerie *N*-Oxy-acridon -9-Oxy-acridin-*N*-oxyd. (XIII. Mitteil. Über Acridin) und IV. Mitteil, über *ms*-Acridin-Derivate // Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series). –Mai.6. 1936. –Volume 69, Issue 5. –P.1155-1158.

106. W. Staedel. s-Di-o-diamidobenzophenon // Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft. –Oktober-Dezember 1894. –Volume 27, Issue 3. –P. 3362-3363.
107. Amé Pictet, A. Hubert. Ueber eine eigenthümliche Bildung des Acridons // Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft. –Mai-August.1896. – Volume 29, Issue 2. –P. 1189-1191.
108. H. Tiedtke. Über Tetrahydro-acridon // Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft. –January-March 1909. –Volume 42, Issue 1. –P.621-626,.
109. Kurt Lehmsstedt. Eine einfache Synthese des Acridons und 3-substituierter Acridone. IX. Mitteil. Über Acridin // Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series). –Mai. 4.1932. –Volume 65, Issue 5. –P. 834-839,.
110. Kurt Lehmsstedt. Der wahre Verlauf der Synthese von 3-Nitro-acridonen nach I. Tanasescu .X. Mitteil. Über Acridin // Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series). – Juni.8.1932. –Volume 65, Issue 6. –P. 999-1005.
111. C. Graebe, F. Ullmann. Darstellung von o-Aminobenzophenon und Synthese von Acridon // Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft. –Oktober-Dezember 1894. –Volume 27, Issue 3. –P. 3483-3484,.
112. I. H. Bowen, P. Gupta, M. S. Khan and J. R. Lewis. Oxidative coupling. Part X. Cyclisations of 2-aminobenzophenones. Journal of Chemical Society, Perkin Transactions 1. –1972. –Issue 0. –P. 2524-2526.
113. R. B. Nasir Baig and Rajender S. Varma. Alternative energy input: mechanochemical, microwave and ultrasound-assisted organic synthesis // Chemical Society Reviews. –Feb.21.2012. –Volume 41, Issue 4. –P. 1559-1584.
114. Handbook on Application of Ultrasound Sonochemistry for Sustainability / Edited by Dong Chen, Sanjay K. Sharma, Ackmez Mudhoo. –Jul.26.2011. – 739c.

115. Радж Балдаев. Применения ультразвука / В. Раджендран . –М. Издательство Техносфера, Паланичами, 2006. – 576 с.
116. Новицкий, Б.Г. Применение акустических колебаний в химико-технологических процессах / (Процессы и аппараты химической и нефтехимической технологии).– М.: Химия, 1983. – 192 с
117. Хмелев В.Н., Сливин А.Н., Барсуков Р.В., Цыганок С.Н., Шалунов А.В. Применение ультразвука в промышленности / Электронный ресурс. – 2010г.
118. Vasundhara Singh, Kanwal Preet Kaur, Anupam Khurana, G. L. Kad. Ultrasound: A boon in the synthesis of organic compounds // Resonance. – Sept.1998. –Volume 3, Issue 9. – P. 56-60.
119. Rodrigo Cella, He'lio A. Stefani. Ultrasound in heterocycles chemistry // Tetrahedron. –March. 28. 2009. –Volume 65, Issue 13. –P. 2619–2641.
120. Mária Mečiarová, Štefan Toma, Peter Magdolen. Ultrasound effect on the aromatic nucleophilic substitution reactions on some haloarenes // Ultrasonics Sonochemistry. –July. 2003. –Volume 10, Issues 4-5. –P. 265-270.
121. Rolando F. Pello'n and Maite L. Docampo. Mild Method for Ullmann Reaction of 2-Chlorobenzoic Acids and Aminothiazoles or Aminobenzothiazoles under Ultrasonic Irradiation // Synthetic Communications. –January.2007.– Volume 37, No. 11. –P. 1853-1864.
122. Maite L. Docampo Palacios & Rolando F. Pellón Comdom. Synthesis of 11*H*-Pyrido [2,1-b] quinazolin-1-one and Derivatives Using Ultrasound Irradiation. –Aug. 17. 2006. –Volume 33, Issue 10. –P.1777-1781.
123. Rolando F. Pellón Comdom & Maite L. Docampo Palacios. The Use of Ultrasound in the Synthesis of 2-Carboxy Substituted Diphenylethers Using Water as Solvent. Volume 33, Issue 6, January 2003.–P 921-926.
124. Agawane, Sandeep M. Heterogeneous catalysis for degradation of pesticide and organic transformations / Under the supervision of Nagarkar, Jayashree M. –Dec.3.2013. –P.100-107.

125. James Lindley and Timothy J. Mason. Sonochemistry. Part2-Synthetic applications // Chemical Society Reviews. –1987. –Volume 16, Issue 0. –P. 275-311.
126. Carlos Corral, Jaime Lissavetzky, Ana M. Valdeolmillos. Synthesis of 10 - (4-methyl-1-piperazinyl) thieno [3,2-b] [1,5] benzoxazepines // Journal of Heterocyclic Chemistry. –Volume 22, Issue 5. –P. 1349-1352, September-October 1985.
127. Яр Зар Хтун, Т.Н.Кудрявцева. Роль ультразвукового излучения в синтезе дифениламин-2-карбоновых кислот и акридонов // Успехи в химии и химической технологии. Том XXVII, № 4.–М.:ПХТУ им.Д.И.Менделеева. –2013. –136с.
128. G. A. Shvekhgeimer. Use of ultrasound in heterocyclic chemistry (review) // Chemistry of Heterocyclic Compounds. –June. 1994. –Volume 30, Issue 6. – P.633-660.
129. Hongjun Zanga, Yong Zhanga, Yaping Zangb, Bo-Wen Chenga. An efficient ultrasound-promoted method for the one-pot synthesis of 7,10,11,12-tetrahydrobenzo [c] acridin-8 (9H)-one derivatives // Ultrasonics Sonochemistry. –March 2010.–Volume 17, Issue 3. – P. 495-499.
130. S. Sudha and M. A. Pasha. A Facile Synthesis of N-H-and N-Substituted Acridine-1,8-diones under Sonic Condition // The Scientific World Journal. – 2013.–Volume 2013. – Article. ID 930787. –6с.
131. Bhupinder Kaur, Harish Kumar. Methyltrioctylammonium chloride catalysed sonochemical synthesis of acridine diones // Journal of the chemical Science. –Sep. 2013. – Volume 125, Issue 5. –P.989-992.
132. Mahlegha Shamsi, Mehdi M. Baradarani, Arash Afghan and John A. Joule. Synthesis of acridan-fused quinoxalines // ARIVOC Archive for Organic Chemistry. – May. 31. 2011.–Volume 2011, Issue 9. –P. 252-260.
133. Григоровский А.М. Успехи химии производных акридина / А.М. Григоровский // Успехи химии Т. 21. 1952. – с. 618.

134. A. A. Goldberg. Hydrolysis of substituted *o*-chlorobenzoic acids. The mechanism of the reaction between *o*-halogenobenzoic acids and nucleophilic reagents // *Journal of the Chemical Society*. –1952. –Issue 0. –P.4368-4373.
135. Пелевин Николай Александрович. Исследование циклизации дифениламин 2-карбоновых кислот / Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук. 2011.
136. Maite L. Docampo, Rolando F. Pellón, Ana Estevez-Braun, Angel G. Ravelo. Ultrasound-Promoted Reaction of 2-Chlorobenzoic Acids and Aliphatic Amines // *European Journal of Organic Chemistry*. –2007. –№. 24. –P. 4111-4115.
137. Ueber Arylanthranilsäuren. Fritz Ullmann / *Justus Liebigs Annalen der Chemie* // *European Journal of Organic Chemistry*. – Juni.17.1907.– Volume 355, Issue 3. –P.312-358.
138. Takakazu Yamamoto, Yasundo Kurata. Ullmann condensation using copper or copper oxide as the reactant. Arylation of active hydrogen compounds (imides, amides, amines, phenol, benzoic acid, and phenylacetylene) // *Canadian Journal of Chemistry*. –1983. –Volume 61, Issue 1. –P. 86-91.
139. Synthesis of phenylanthranilic acid. Neal Tuttle / *Journal of the American Chemical Society*.– Aug.1923.–Volume 4, Issue 8. –P.1906-1916.
140. P S Kalsi. *Organic Reactions And Their Mechanisms* / New Age International Pvt Ltd Publishers. – Dec.1. 2008. –665с.
141. Справочник химика. Второе издание переработанное и дополненное. Чл.-корр. АН СССР Б.П.Никольский, О.Н. Григоров, М.Е. Позин. Б. А. Порай-кошиц, В.А. Рабинович, Ф.Ю. Рачинский, П.Г. Романков. Д.А. Фридрихсберг. Том-3. Издательство «химия» москва. 1965.Ленинград.
142. *Chromatography: Basic Principles, Sample Preparations and Related Methods*. Elsa Lundanes, Léon Reubsæet, Tyge Greibrokk. First edition / Wiley-VCH. –2013г. –224с.
143. *High-Performance Thin-Layer Chromatography (HPTLC)*. ManMohan Srivastava / Springer. –Nov.15. 2010г.– 380с.

144. Т.Н.Кудрявцева, Ю.Д.Маркович, Н.А.Пелевин, Д.С.Лоторев. Изучение кинетики реакций циклизации дифениламин-2-карбоновых кислот с использованием тонкослойной хроматографии с денситометрией // Заводская лаборатория.Диагностика материалов.–№ 4, Том 74.–2008г.– P.8-11.
145. Изучение кинетики реакций внутримолекулярной конденсации дифениламин-2-карбоновых кислот / Пелевин Н.А. и др. // Материалы междунар. науч. конф. молодых ученых, аспирантов и студентов «Перспектива-2008». Нальчик: КБГУ. 2008. Т. III. С. 214-218.
146. Donald L. Pavia, Gary M. Lampman, George S. Kriz, James A. Vyvyan. Introduction to spectroscopy/ A guide for students of organic chemistry. 3 Edition. – Jan. 1. 2001. –680с. 4 edition.– March.12. 2008.–272с.
147. Галочкин Александр Иванович. Ананьина Ирина Викторовна. Органическая Химия / Книга 1. –Изд: Дрофа.–2010г.
148. Georgina M. Stewart, Gordon W. Rewcastle and William A. Denny. Synthesis of Substituted 9-Охо-9,10-dihydroacridine-4-carboxylic Acids. I. Factors Affecting the Direction of Ring Closure of Substituted N-(2-Carboxyphenylamino) benzoic Acids // Australian Journal of Chemistry. – 1984. –Volume 37. –P.1939-1950.
149. John D. Нерworth, David R. Waring, Michael J. Waring. Aromatic Chemistry (Tutorial Chemistry Texts) / Editor E.W.Abel. –Oct.2001. –192с.
150. Kenneth Antonio Connors. Chemical Kinetics: The Study of Reaction Rates in Solution / John Wiley & Sons / Chemical kinetics. –1990.–P.480с.
151. Маркович, Ю.Д. Изучение сульфирования 10-карбоксиметилен-9-акриданона / Ю.Д. Маркович, Т.Н. Кудрявцева, Л.Г. Климова, В.Ю. Маркович, И.А. Королева // Известия Курского государственного технического университета. – 2007.- № 3 (20). С. 58-61.
152. Маркович, Ю.Д. Кинетические характеристики реакции сульфирования акридона и 2-метилакридона [Текст] / Ю.Д.Маркович, Т.Н. Кудрявцева,

- Д.С.Лоторев, Н.А.Пелевин, Р.Р.Ахматдинов // Известия Курского государственного технического университета. – 2008.- №2 (23). С. 42-45.
153. Ю.Д. Маркович, Н.А. Пелевин, Н.С. Акимова, Л.Г. Климова, Т.Н. Кудрявцева, Е.С. Мухачева, Т.И. Губина. Получение акридон-2-сульфо кислоты и изучение ее антимикробной активности [Текст] // Известия КурскГТУ, Курск.: Курск гос. техн. ун-т, 2007, №1 (18). С.35-39.
154. Акимова, Н.С. Влияние производных акридона на бактерии и растения [Текст] / Н.С. Акимова, Т.И. Губина, Е.С. Мухачева, Ю.Д.Маркович, Т.Н. Кудрявцева, Н.А. Пелевин // Материалы II Международной школы-конференции «Актуальные аспекты микробиологии» РАН институт микробиологии им. С.Н. Виноградского РАН. 1 – 3 ноября 2006 г. Москва. С.67-69.
155. Ziyauddin S. Qureshi, Krishna M. Deshmukh, Sachin R. Jagtap, Nitin S. Nandurkar, Bhalchandra M. Bhanage. Ultrasound assisted regioselective sulfonation of aromatic compounds with sulfuric acid // Ultrasonics Sonochemistry. -Volume 16 , Issue 3. -March 2009. -P 308-311.
156. Семикин В.А, Яр Зар Хтун, Черемисинова Е.А. Розанова. Е.Н. Особенности процесса сульфирования 4-бромакридона. Тезисы докладов XXIV российской молодежной конференции. Екатеринбург. Издательство Уральского университета 2013. С.387-388.
157. Т.Н. Кудрявцева, Яр Зар Хтун, Л.Г.Климова. Синтез и оценка антибактериальной активности акридонсульфо кислот // Тезисы докладов XXIV Российской молодежной конференции. Екатеринбург. Издательство Уральского университета 2013. С.399-400.
158. Beilstein. Handbuch der Organischen Chemie / Berlin, Gottingen, Heidelberg.- Springer-Verlag.- H 335. Syst. No 3187.
159. R. B. Nasir Baig and Rajender S. Varma. Alternative energy input: mechanochemical, microwave and ultrasound-assisted organic synthesis // Chemical Society Reviews. –Issue 4. –2012. –P.1559-1584.

160. Boultif, A., Louer, D. Indexing of powder diffraction patterns for low-symmetry Lattices by the successive dichotomy method [Текст] / A. Boultif and D. Louer// Journal of Applied Crystallography, 24, 1991, p. 987-993
161. Boultif, A., Louer, D. Powder pattern indexing with the dichotomy method [Текст]/ A. Boultif and D. Louer// Journal of Applied Crystallography, 37, 2004, p. 727-731.
162. Visser, J.W. A fully automatic program for finding the unit cell from powder data [Текст]/ J.W. Visser// Journal of Applied Crystallography, 2, 1969, p-89.
163. Toby, B.H. CMPR – a powder diffraction toolkit [Текст]/ B.H. Toby// Journal of Applied Crystallography, 38, 2005, p. 1040-1041.
164. Богдан, Т.В., Основы рентгеновской дифрактометрии [электронный ресурс] / Т.В. Богдан. – Москва, Московский государственный университет, 2012 – режим доступа: <http://www.chem.msu.su/rus/cryst/crychem/liter/bogdan.pdf>.
165. P.-E. Werner, L. Eriksson and M. Westdahl. TREOR, a semi-exhaustive trial-and-error powder indexing program for all symmetries // Journal of Applied Crystallography. –October 1985.–Volume 18.– Part 5. –P. 367-370.
166. Gautam R. Desiraju. Cryptic crystallography. Nature Materials 1, 77 - 79 (2002 Nature Materials 1, 77 - 79 (2002).
167. Graham D. Potts. William. Jones. 9(10H)-Acridone. Acta Cryst. (1995). C51, 267-268.) (G.R.Desiraju, Jagadese J Vittal, Arunachalam Ramanan. Crystal engineering: a textbook. Hackensack, NJ: World Scientific; IISc Press, © 2011.
168. Bragg, W. L. Diffraction of Short Electromagnetic Waves by a Crystal / Proceedings of the Cambridge Philosophical Society.–1913.17. –P.43-57.
169. John Meurig Thomas. Centenary: The birth of X-ray crystallography.– Nature 491. –P.186-187.
170. A. L. Patterson. The Scherrer Formula for I-Ray Particle Size Determination // Physical review. .–1939.–November 15.–Volume 56.–P.978-982.

171. Ahmad Monshi, Mohammad Reza Foroughi, Mohammad Reza Monshi. Modified Scherrer Equation to Estimate More Accurately Nano-Crystallite Size Using XRD // World Journal of Nano Science and Engineering.–2012. – Vol.2, No.3, September –P.154-160.
172. Rolf Hilfiker. Polymorphism : in the Pharmaceutical Industry. Publisher- Weinheim: Wiley-VCH, 2006.
173. С. Ю. Белоусов, С. А. Ефанов, Е. В. Грехнёва, Т. Н. Кудрявцева, Яр Зар Хтун. Изучение особенностей кристаллической структуры 2- и 4-фторакридона методом рентгеновской дифракции // Учёные записки КурскГУ. Выпуск журнала. –2013. № 3 (27). Часть 2.
174. Murugan, Kuo Chu Hwang, V. T. Ramakrishnan y S. Balasubramanian. Facile Synthesis of Electroluminescence Acridinedions by Microwave and Ultrasound // The AZo Journal of Materials Online. –Sept. 2005.

ПРИЛОЖЕНИЕ

А

Таблица–А1

Результаты анализа дифрактограммы акридона

Положение пика на шкале 2- θ , градусы	Меж-плоскостное расстояние d, ангстрем	Относительная интенсивность пика $I_{отн.}, \%$	Полуширина пика на середине его высоты w (град.)	Размер области когерентного рассеяния L, нм
10.6678	8.2862	100	0.1688	49.4
11.197	7.896	3	0.27	31.0
15.021	5.8933	1	0.218	38.5
21.4099	4.1468	12	0.1543	54.7
22.494	3.949	1	0.211	40.0
25.140	3.5394	1	0.196	43.4
25.766	3.4547	1	0.179	47.5
27.822	3.2040	2	0.129	66.3
29.196	3.0563	1	0.12	70.4
30.312	2.9462	1	0.22	38.3
31.363	2.8498	1	0.114	75.6
32.37	2.764	1	0.194	44.5
43.658	2.0715	4	0.238	37.7
44.231	2.0460	1	0.27	33.3
50.083	1.8198	1	0.209	43.9
55.484	1.6548	1	0.289	32.4
55.91	1.6431	1	0.31	30.8
57.463	1.6024	1	0.226	41.8

Таблица–А2

Результаты анализа дифрактограммы 2-метоксиакридона

Положение пика на шкале 2- θ , градусы	Меж-плоскостное расстояние d, ангстрем	Относительная интенсивность пика $I_{отн.}, \%$	Полуширина пика на середине его высоты w (град.)	Размер области когерентного рассеяния L, нм
13.661	6.477	100	0.377	22.2
15.032	5.889	40	0.324	25.9
16.44	5.387	44	0.345	24.3
17.27	5.130	4	0.377	22.2

Продолжение таблицы–А2

19.37	4.580	4	0.376	22.3
20.11	4.413	4	0.38	22.4
22.46	3.955	16	0.33	25.6
23.40	3.799	23	0.40	21.4
24.53	3.627	33	0.84	10.2
25.37	3.508	23	1.74	4.9
26.02	3.421	6	0.38	22.6
28.14	3.169	14	0.34	24.9
29.49	3.026	9	0.34	25.4
32.43	2.758	3	0.38	22.9
33.54	2.671	4	1.04	8.4
42.3	2.135	1	1.73	5.4

Таблица–А3

Результаты анализа дифрактограммы 4-метоксиакридона

Положение пика на шкале $2-\theta$, градусы	Меж-плоскостное расстояние d , ангстрем	Относительная интенсивность пика $I_{\text{отн.}}$, %	Полуширина пика на середине его высоты w (град.)	Размер области когерентного рассеяния L , нм
10.327	8.559	7	0.313	26.6
13.032	6.788	82	0.327	25.7
14.519	6.097	38	0.21	40.8
16.037	5.522	93	0.121	69.5
18.56	4.775	5	0.333	25.2
20.736	4.280	100	0.311	27.2
21.704	4.091	78	0.324	26.1
24.363	3.650	4	0.21	39.9
27.08	3.290	87	0.299	28.6
29.26	3.049	4	0.75	11.5
30.86	2.895	5	0.36	23.7
31.43	2.844	4	0.31	27.9
35.16	2.551	1	0.7	12.0
35.55	2.523	3	0.21	43.1
41.00	2.200	5	0.46	19.4
43.24	2.091	2	0.28	32.4
47.51	1.912	1	1.2	7.4

Таблица–А4

Результаты анализа дифрактограммы 2-карбоксиакридона

Положение пика на шкале 2- θ , градусы	Меж-плоскостное расстояние d, ангстрем	Относительная интенсивность пика $I_{\text{отн.}}$, %	Полуширина пика на середине его высоты w (град.)	Размер области когерентного рассеяния L, нм
8.314	10.627	71	0.399	20.9
12.507	7.071	14	0.349	24
13.498	6.554	25	0.340	24.7
14.740	6.005	100	0.424	19.7
16.834	5.262	6	0.430	19.4
19.863	4.466	19	0.524	16.1
23.301	3.814	8	0.52	16.2
25.106	3.544	43	1.32	6.4
27.168	3.2796	58	1.302	6.6
31.72	2.821	1	2.2	3.9
34.47	2.599	5	0.53	16.3
38.75	2.322	3	0.42	21.0
41.08	2.195	5	2.22	4.0
42.570	2.122	1	0.524	16.9
47.508	1.912	3	0.52	17.3

Таблица–А5

Результаты анализа дифрактограммы 4-карбоксиакридона

Положение пика на шкале 2- θ , градусы	Меж-плоскостное расстояние d, ангстрем	Относительная интенсивность пика $I_{\text{отн.}}$, %	Полуширина пика на середине его высоты w (град.)	Размер области когерентного рассеяния L, нм
10.121	8.7326	100	0.2171	38.4
12.337	7.168	1	0.2347	35.5
14.813	5.975	1	0.204	40.9
20.321	4.3665	7	0.212	39.8
20.763	4.2744	1	0.239	35.2
21.531	4.124	1	0.253	33.4
25.90	3.437	1	0.50	17.2
26.476	3.3637	3	0.239	35.6
30.699	2.9100	1	0.211	40.9
41.341	2.1821	4	0.235	37.8
42.013	2.1488	1	0.270	32.9
43.893	2.0610	1	0.277	32.3
49.203	1.8503	1	0.2391	38.2
52.371	1.7456	1	0.19	47.9
52.95	1.7279	1	0.27	34.2

Результаты анализа дифрактограммы 4-фторакридона.

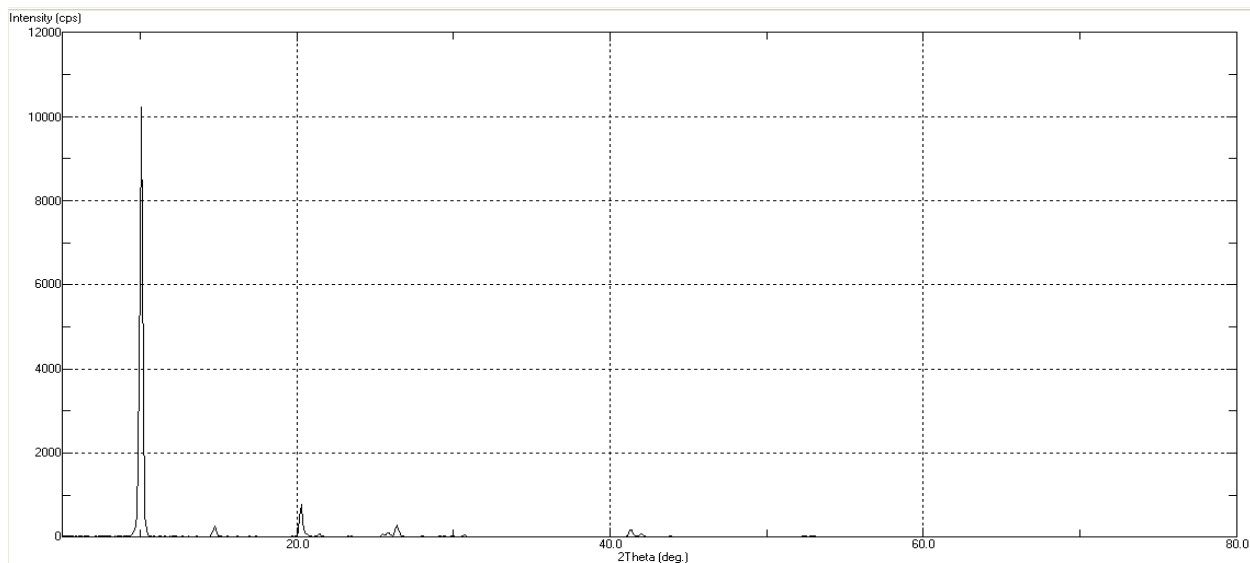
Положение пика на шкале $2-\theta$, градусы	Межплоскостное расстояние d , ангстрем	Относительная интенсивность пика $I_{\text{отн.}}$, %	Полуширина пика на середине его высоты w (град.)	Размер области когерентного рассеяния L , нм
10.251	8.622	17	0.218	38.2
10.763	8.2129	100	0.202	41.3
11.707	7.5526	2	0.178	46.7
13.555	6.527	16	0.179	46.6
14.499	6.104	5	0.182	45.9
16.051	5.5171	21	0.178	47.0
16.565	5.3472	18	0.177	47.5
17.5793	5.0408	1	0.178	47.0
19.745	4.4926	9	0.169	50.0
20.449	4.3395	35	0.169	49.9
20.824	4.262	4	0.156	53.9
21.565	4.117	7	0.152	55.7
22.944	3.8729	9	0.164	51.6
24.186	3.677	5	0.282	30.1
24.576	3.6192	6	0.157	54.1
26.135	3.4069	78	0.188	45.4
27.326	3.2610	89	0.165	51.8
28.2805	3.1531	2	0.180	47.4
28.96	3.081	1	0.361	23.5
29.49	3.026	5	0.173	50.6
29.689	3.0066	8	0.188	47.6
30.457	2.9325	4	0.183	47.0
31.24	2.861	2	0.212	40.4
31.810	2.8108	7	0.266	32.4
32.42	2.759	2	0.213	41.9
33.5663	2.6676	2	0.183	47.4
36.6768	2.4482	2	0.183	47.8
38.3285	2.3464	2	0.183	48.0
40.11	2.2465	1	0.588	15.3
42.05	2.1468	6	0.214	42.2
44.000	2.0562	6	0.173	51.8
44.90	2.0169	2	0.193	47.0
45.457	1.9937	2	0.152	60.9
46.035	1.9700	7	0.151	59.9
47.474	1.9136	5	0.172	53.4
49.30	1.847	2	0.324	28.9
50.5532	1.804	1	0.183	50.1

Результаты анализа дифрактограммы 2-фторакидона.

Положение пика на шкале $2-\theta$, градусы	Межплоскостное расстояние d , ангстрем	Относительная интенсивность пика $I_{\text{отн.}}$, %	Полуширина пика на середине его высоты w (град.)	Размер области когерентного рассеяния L , нм
7.340	12.034	1	0.29	28.5
10.859	8.141	100	0.175	47.7
12.321	7.1778	33,4	0.129	64.6
14.171	6.245	4	0.272	30.7
14.732	6.0082	36,5	0.186	45.1
14.926	5.9306	40	0.22	37.2
21.216	4.1842	4	0.207	40.8
21.794	4.0746	11	0.226	37.4
23.397	3.799	2	0.147	57.6
24.770	3.5914	4	0.19	44.4
25.674	3.467	3	0.175	48.6
26.03	3.421	3	0.21	40.6
26.449	3.3671	6	0.144	59.4
27.806	3.2058	4	0.254	33.7
28.33	3.148	1	0.43	20.1
29.03	3.074	2	0.29	29.9
30.01	2.975	1	0.73	11.8
31.02	2.881	1	0.27	31.7
42.53	2.1240	1	0.61	14.6
44.44	2.0369	2	0.24	37.5

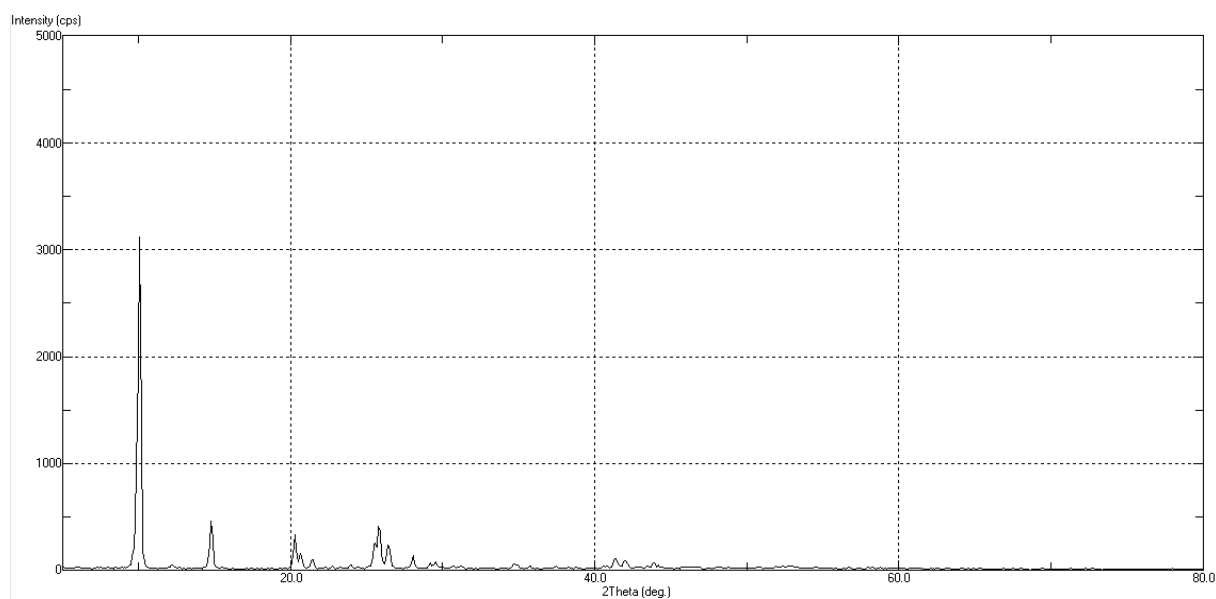
В

В1 Дифрактограмма 2-фторакридона (перекрист. из бутанола) и результаты ее описания



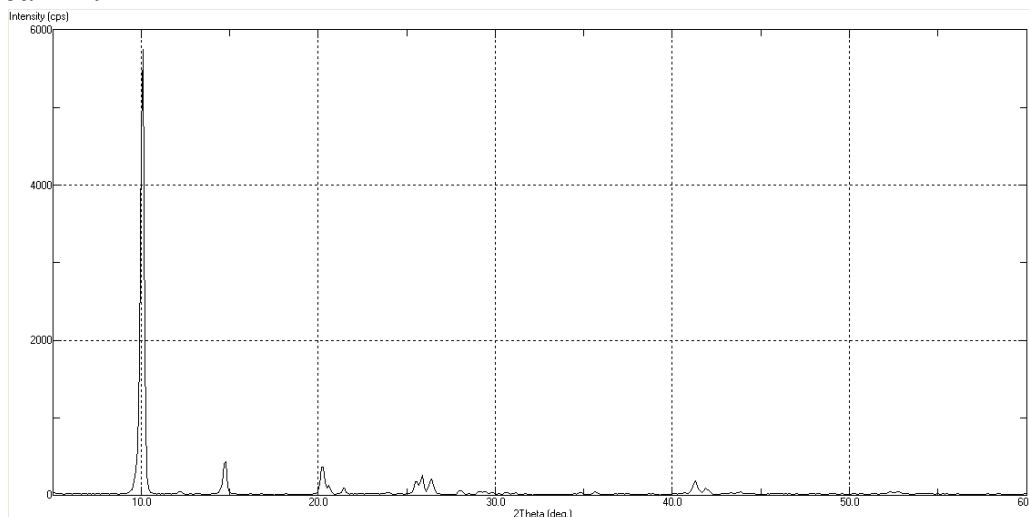
Номер пика	2- θ (град.)	d (ангстр.)	I отн., %	w (град.)	L, нм
1	10.093	8.757	100	0.203	41.1
2	14.72	6.012	3	0.16	53.1
3	20.289	4.373	8	0.16	51.4
4	25.90	3.437	1	0.51	16.8
5	26.39	3.375	2	0.242	35.2
6	41.27	2.186	2	0.25	35.3

В2 Дифрактограмма 2-фторакридона (перекрист. из диметилсульфоксида (ДМСО)) и результаты ее описания



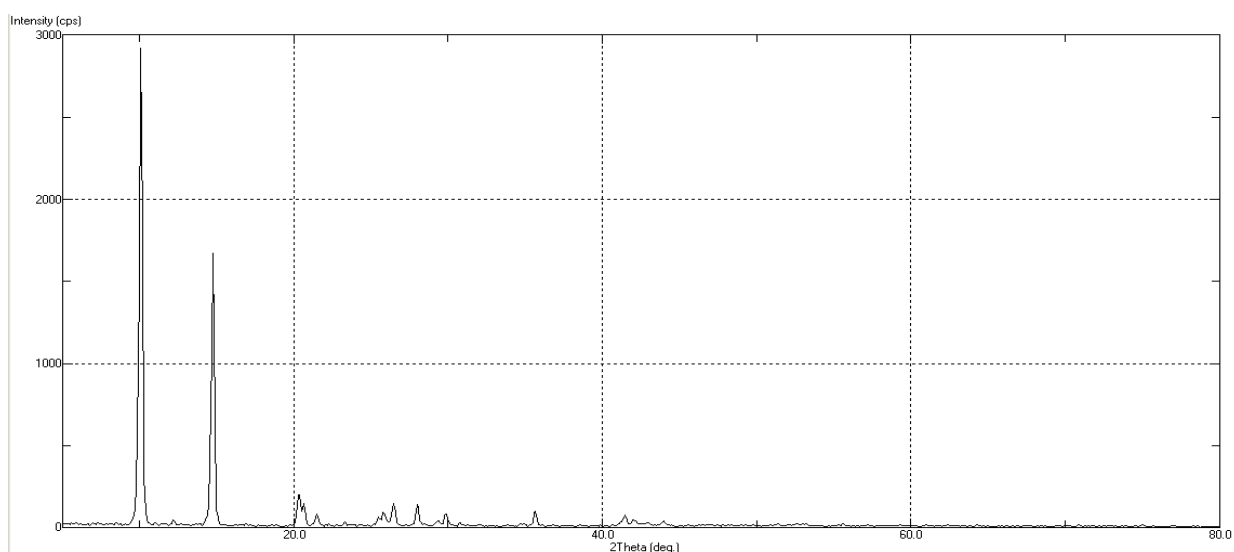
Номер пика	2- θ (град.)	d (ангстр.)	I отн., %	w (град.)	L, нм
1	10.122	8.731	100	0.249	33.5
2	14.797	5.982	14	0.15	54.8
3	20.34	4.362	8	0.17	50.1
4	20.72	4.283	5	0.24	35.2
5	21.52	4.125	2	0.24	35.5
6	25.87	3.441	11	0.42	20.4
7	26.47	3.365	7	0.23	37.5
8	28.03	3.180	3	0.17	51.2
9	29.54	3.021	4	0.28	30.1
10	41.32	2.183	7	0.40	22.1
11	43.90	2.061	2	0.21	41.6
12	52.90	1.729	3	0.5	17.4

В3 Дифрактограмма 2-фторакидона (перекрист. из диоксана) и результаты ее описания:



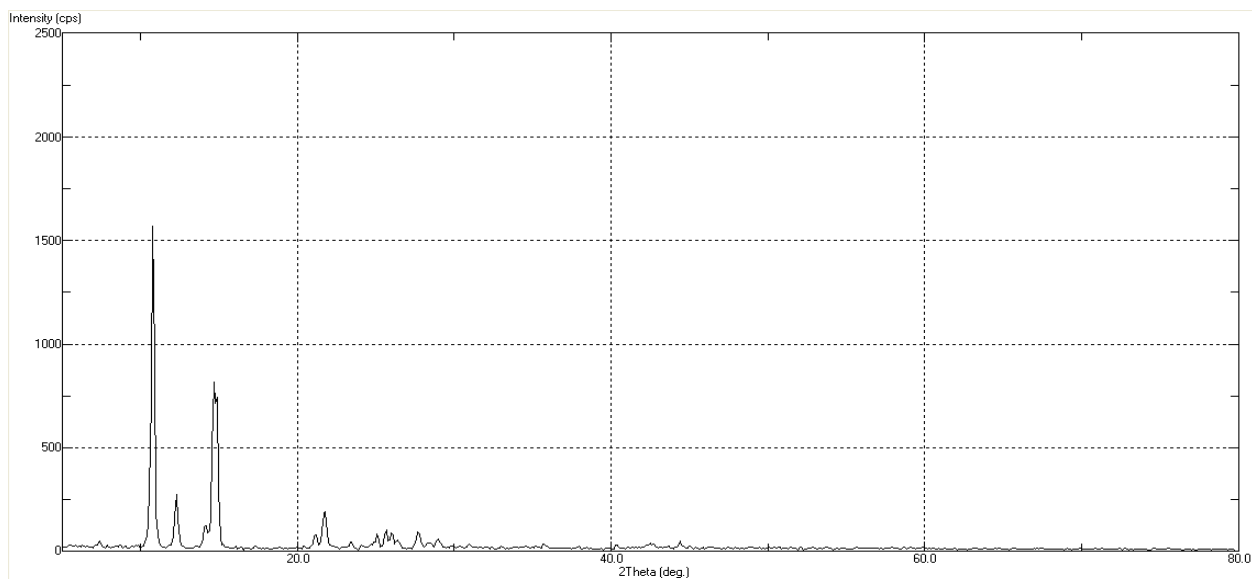
Номер пика	2- θ (град.)	d (ангстр.)	I отн., %	w (град.)	L, нм
1	10.070	8.776	100	0.224	37.1
2	14.759	5.997	7	0.197	42.4
3	20.24	4.383	8	0.22	38.8
4	21.5	4.13	1	0.21	40.5
5	25.58	3.479	6	0.56	15.2
6	26.35	3.379	3	0.24	36.1
7	41.22	2.188	3	0.26	33.5
8	41.91	2.154	2	0.35	25.7
9	52.53	1.741	2	1.1	8.7

В4 Дифрактограмма 2-фторакридона (перекрист. из уксусной кислоты) и результаты ее описания:



Номер пика	2- θ (град.)	d (ангстр.)	I отн., %	w (град.)	L, нм
1	10.131	8.724	100	0.227	36.7
2	14.84	5.966	55	0.20	41.7
3	20.34	4.363	11	0.24	34.7
4	26.53	3.358	8	0.37	23.3
5	28.04	3.179	4	0.18	47.6
6	35.66	2.516	3	0.11	75.8
7	41.36	2.181	6	0.62	14.2

В5 Дифрактограмма 2-фторакридона (перекрист. из *N,N*-диметилформамиде (ДМФА) и результаты ее описания



Номер пика	2- θ (град.)	d (ангстр.)	I отн., %	w (град.)	L, нм
1	10.798	8.187	100	0.154	54.1
2	12.30	7.193	17	0.234	35.6
3	14.76	5.999	87	0.34	24.9
4	21.77	4.080	18	0.21	40.9
5	26.03	3.421	14	0.7	11.5
6	27.71	3.217	6	0.27	31.1

