

На правах рукописи

Яр Зар Хтун

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

Специальность 02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва – 2015

Работа выполнена на кафедре химии
Федерального государственного образовательного учреждения
высшего профессионального образования
«Курский государственный университет»

Научный руководитель

Татьяна Николаевна Кудрявцева
кандидат химических наук, доцент

Официальные оппоненты

Владимир Федорович Головков
доктор химических наук, главный научный
сотрудник, Федеральное государственное
унитарное предприятие «Государственный
научно-исследовательский институт
органической химии и технологии» (ФГУП
"ГосНИИОХТ")

Сергей Николаевич Мантров
кандидат химических наук, доцент ФГБОУ
ВПО «Российский химико-технологический
университет им. Д.И. Менделеева»

Ведущая организация

ФГБОУВПО «Тульский государственный
педагогический университет им. Л. Н.
Толстого»

Защита диссертации состоится «25» июня 2015 г. в 10⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 212.144.07 при Московском государственном университете дизайна и технологий по адресу: 117997, г. Москва, ул.Садовническая д. 33, стр. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Московский государственный университет дизайна и технологий», и на сайте <http://www.mgudt.ru>

Автореферат разослан « » _____ 2015 г.

Ученый секретарь диссертационного
совета, кандидат химических наук

Алексамян К.Г.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы.

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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении произведено обоснование актуальности работы, сформулированы цели и задачи исследования, представлена научная новизна и практическая значимость работы. Кратко излагается содержание глав диссертации.

В первой главе рассмотрены области применения производных 2-(фениламино)бензойных кислот и акридона, важнейшие способы их синтеза. Проанализировано применение сонохимической активации в синтезе производных 2-(фениламино)бензойных кислот и акридона.

Во второй главе приведен перечень используемых в работе реагентов, реактивов и прочих химических материалов, дано описание экспериментальных установок и указаны методики синтеза 2-(фениламино)бензойных кислот по реакции Ульмана, циклизации 2-(фениламино)бензойных кислот с использованием полифосфорной кислоты (ПФК) в качестве циклизующего агента. Приведены методики проведения циклизации 2-(фениламино)бензойных кислот фосфорным ангидридом в присутствии триэтилбензиламмоний хлорида в толуоле.

В отдельном подразделе экспериментальной части приведены условия съемки дифрактограмм и обоснована необходимость применения основных процедур базовой обработки рентгеновских дифрактограмм, методов определения положения и интегральных интенсивностей отдельных рефлексов дифрактограмм и способов предварительной подготовки данных для программ количественного анализа, определения размера кристаллитов и параметров ячейки с использованием алгоритмов ITO, DICVOL и TREOR.

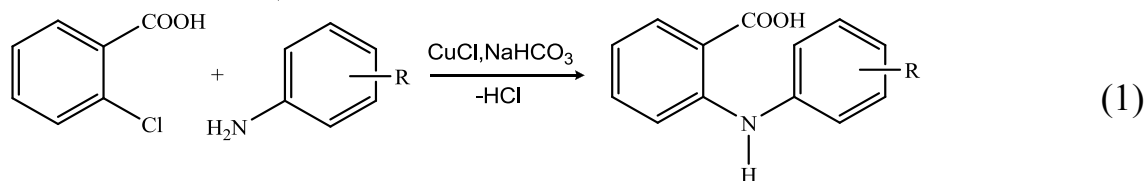
В третьей главе приведены результаты и обсуждение синтеза 2-(фениламино)бензойных кислот по реакции Ульмана.

В четвертой главе рассмотрены результаты экспериментов по циклизации 2-(фениламино)бензойных кислот в условиях сонохимической активации, в условиях межфазного катализа, а также реакция сульфирования 2- и 4-замещённых акридонов.

В пятой главе рассмотрены результаты экспериментальных рентгеновских исследований.

1. Роль сонохимической активации в синтезе исходных 2-(фениламино)бензойных кислот

Основным методом для синтеза 2-(фениламино)бензойных кислот является реакция конденсации *o*-галогензамещенных бензойных кислот и ароматических аминов в присутствии соединений меди, а также, как правило, карбонатов калия или натрия (уравнение 1). В соответствии с данной схемой реакции были синтезированы дифениламин-2-карбоновые кислоты в условиях сонохимической активации.



R : H, Cl, Br, F, CH₃, OCH₃

Для исследования влияния сонохимической активации на реакцию *o*-хлорбензойной кислоты с ароматическими аминами использовали лабораторную ультразвуковую установку ИЛ100-6/1 с рабочей частотой излучения 23500 Гц, выходной мощностью 630 Вт со ступенчатой регулировкой выходной мощности 50%, 75%, 100% номинальной выходной мощности.

С целью выявления оптимального соотношения *o*-хлорбензойной кислоты (*o*-ХБК) и анилина была проведена реакция их конденсации при различных соотношениях и различной мощности сонохимической активации (таблица 1).

Таблица–1

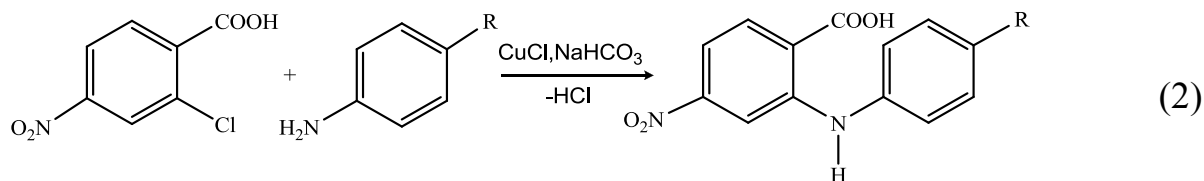
Влияние выходной мощности сонохимической активации на продолжительность синтеза и выход дифениламин-*o*-карбоновой кислоты

№ опыта	Мольное соотношение <i>o</i> -ХБК: анилин	Акцептор HCl	Мощность СХА, Вт (в % от номинальной)	Продолжительность процесса, мин	Выход продукта, %
1	1:1	K ₂ CO ₃	472.5(75)	150	65
2	1:1	Na ₂ CO ₃	472.5(75)	150	69
3	1:1	NaHCO ₃	315(50)	180	75
4	1:1	NaHCO ₃	472.5(75)	150	81
5	1:1	NaHCO ₃	630 (100)	120	83
6	1:1.1	NaHCO ₃	630 (100)	120	84
7	1:1.3	NaHCO ₃	630 (100)	120	86

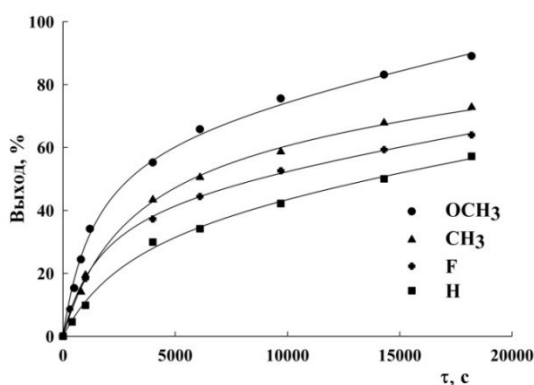
Как следует из данных таблицы(1), увеличение выходной мощности сонохимической активации оказывает влияние на скорость реакции: чем выше мощность излучения, тем выше скорость реакции и выход целевой 2-(фениламино)бензойной кислоты. При этом продолжительность процесса сокращается более чем в 2 раза по сравнению с традиционными условиями*. Найдено, что максимальные выходы 2-(фениламино)бензойной кислоты достигнуты при использовании в качестве акцептора HCl гидрокарбоната натрия.

Впервые было изучено взаимодействие нитрозамещенных 2-хлорбензойных кислот с ароматическими аминами в условиях сонохимической активации.

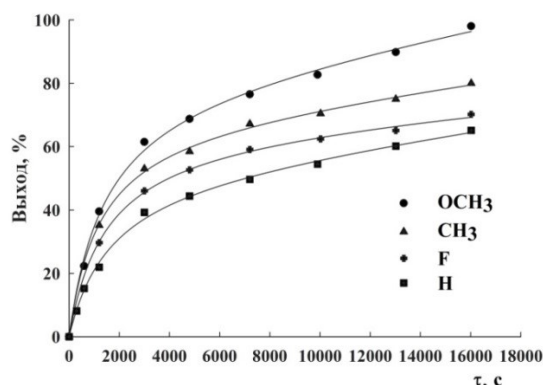
Результаты исследования реакции 4-нитро-2-хлорбензойной кислоты с *n*-замещенными анилинами (уравнение 2) представлены на рисунке(1).



R : H, F, CH₃, OCH₃



А



Б

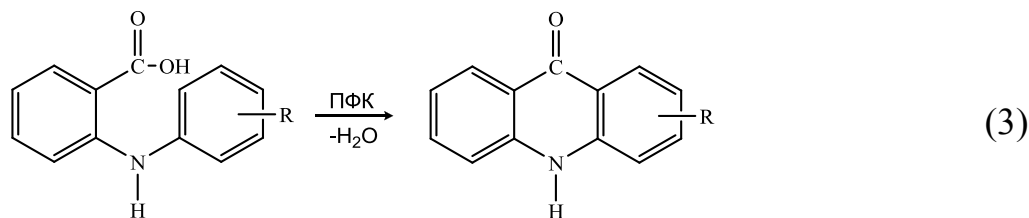
Рисунок–1: Кинетические кривые накопления 4-нитро-2-(замещённых фениламино)бензойной кислоты при температуре 100°C в термических условиях (А) и в условиях сонохимической активации (Б)

Из представленных кривых видно, что в синтезе производных 4-нитро-2-(замещённых фениламино)бензойных кислот продолжительность реакции в условиях сонохимической активации уменьшается не менее чем на 20% по сравнению с традиционными условиями (термическая обработка).

Структура полученных 2-(фениламино)бензойных кислот подтверждена методами хроматомасс-спектрометрии, ИК-спектроскопии, структура образцов, полученных в условиях сонохимической активации, идентична структуре образцов, полученных в традиционных условиях.

2. Исследование путей оптимизации синтеза акридонов циклизацией 2-(фениламино)бензойных кислот в условиях сонохимической активации (СХА). Определение кинетических параметров реакции

Наиболее оптимальным и удобным методом синтеза акридонов является внутримолекулярная циклизация 2-(фениламино)бензойных кислот, осуществляемая в среде полифосфорной кислоты по уравнению (3).



R: H, F, Cl, Br, CH₃, NO₂, OCH₃, COOH

Рассмотрена зависимость времени проведения процесса и выхода продукта в реакции циклизации 2-(фениламино)бензойной кислоты при различных температурах в условиях сонохимической активации. Результаты экспериментов представлены в таблице (2).

Влияние температуры на циклизацию 2-(фениламино)бензойной кислоты в ПФК с содержанием P_2O_5 $82\pm 1\%$

№опыт а	Т, °С	Продолжительность процесса		Выход акридона, %	
		В традиционных условиях*	В условияхСХ А	В традиционных условиях*	В условияхСХ А
1	70	8ч	3ч	99.8	99.3
2	80	7ч	2ч 40мин	99.8	99.4
3	90	3ч	2ч	99.8	99.4
4	100	1ч 15мин	1ч	99.6	99.4

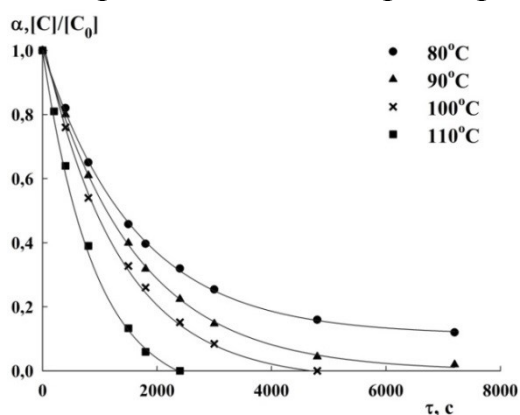
* Пелевин Н. А.. Исследование циклизации дифениламин 2-карбоновых кислот / Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук. 2011.

В ходе работы были определены кинетические параметры внутримолекулярной конденсации ряда замещенных 2-(фениламино)бензойных кислот в ПФКв условиях сонохимической активации.

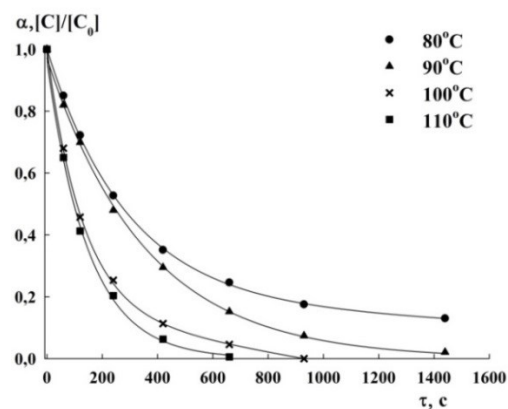
Для сравнения кинетических параметров циклизации, полученных в условиях сонохимической активациисо значениями, полученными в термических условиях, мы предварительно осуществили циклизацию ряда замещенных 2-(фениламино)бензойных кислот (для которых отсутствовали сведения в литературе) в среде ПФК при термическом нагреве.

На рисунке (2) показаны кинетические кривые расходования 2'-фтордифениламин-2-карбоновой кислоты. Как следует из полученных данных, в условиях сонохимической активации реакция идет быстрее, а время ее протекания сокращается.

Оптимальные результаты достигнуты при температуре 100 °С, так как при более низких температурах наблюдается заметное увеличение продолжительности процесса, а при более высоких температурах происходит образование побочного продукта -2-фтор-N-фениланилин, что подтверждено данными хроматомасс-спектрометрии.



А

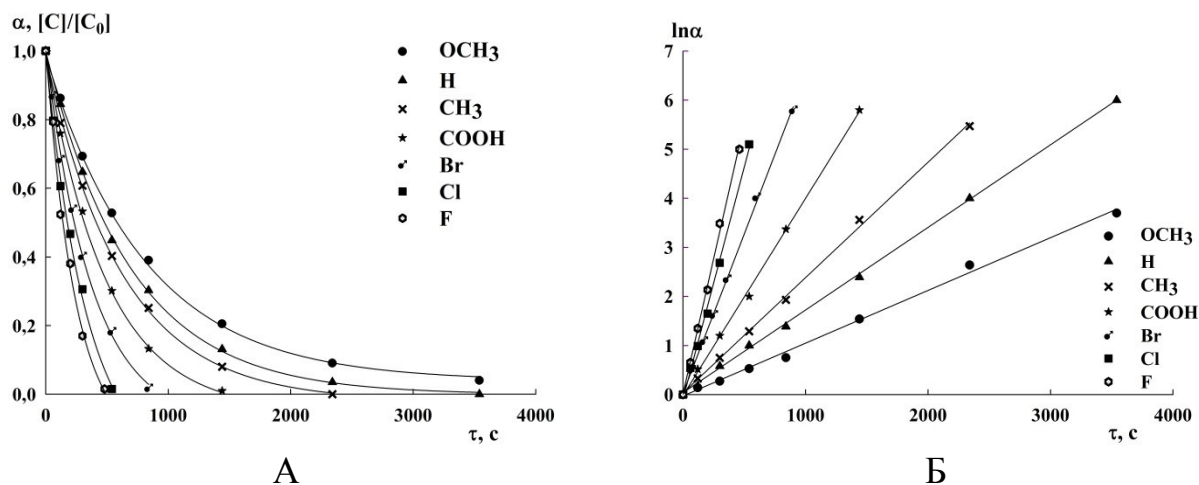


Б

Рисунок–2: Кинетические кривые расходования 2'-фтордифениламин-2-карбоновой кислоты при циклизации в полифосфорной кислоте при различных

температурах в термических условиях (А) и в условиях сонохимической активации (Б)

Найдено, что скорость расходования 2'-замещенных дифениламин-2-карбоновых кислот, зависит от характера заместителя и снижается в ряду: $F > Cl > Br > COOH > CH_3 > H > OCH_3$, что можно наблюдать на рисунке (3).



Рисунок–3: Кинетические кривые расходования 2'-замещенных дифениламин-2-карбоновых кислот при температуре 100 °С (А) и их анаморфозы (Б)

Процесс конденсации описывается кинетическим уравнением для реакций первого порядка, о чем свидетельствует линейная зависимость $\ln \alpha - \tau$, позволившая рассчитать значения констант скоростей и энергий активации процесса.

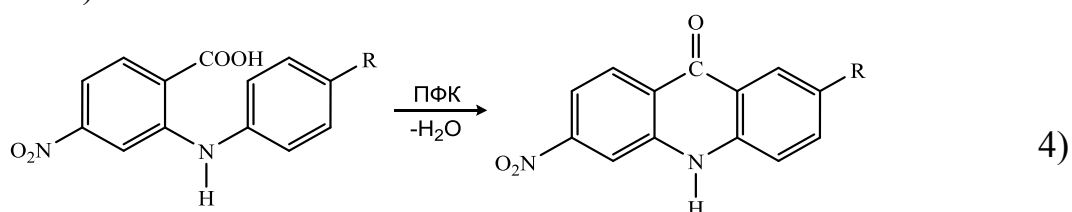
Значения константы скоростей и энергий активаций процессов циклизации 2'- и 4'-замещенных дифениламин-2-карбоновых кислот в термических условиях и в условиях сонохимической активации представлены в таблице (3).

Таблица–3
Зависимость скорости и энергии активации процессов циклизации 2'- и 4'-замещенных дифениламин-2-карбоновых кислот в полифосфорной кислоте от их строения и температуры в условиях сонохимической активации(СХА)

Исходная дифениламин-2-карбоновая кислота	Константа скорости, $k \times 10^{-4}, c^{-1}$, при T°С					Энергия активации, кДж/моль
	70°С	80°С	90°С	100°С	110°С	
H	2.32±0.12	3.34±0.16	7.96±0.34	14.00±0.66	-	66.30
2'-F	-	21.69±0.98	25.81±1.12	52.98±2.52	61.50±2.95	43.19
4'-F	1.74±0.06	4.84±0.18	8.64±0.41	13.12±0.58	-	70.49
2'-Br	2.70±0.14	6.40±0.23	8.01±0.38	17.16±0.72	-	61.38
2'-Cl	8.56±0.16	21.41±1.01	22.48±1.07	48.09±2.25	-	56.17
2'-CH ₃	1.89±0.06	5.94±0.26	10.43±0.45	26.67±1.21	-	90.46
4'-CH ₃	3.69±0.13	4.71±0.21	8.32±0.40	20.79±0.98	-	57.49
2'-OCH ₃	1.20±0.03	2.13±0.15	2.46±0.11	4.23±0.19	-	39.86
4'-OCH ₃	2.92±0.10	4.39±0.22	6.47±0.29	30.48±1.35	-	79.01
2'-COOH	4.94±0.12	5.99±0.28	14.67±0.68	25.94±1.20	-	61.11
2',4'-диметил	4.19±0.11	11.39±0.46	13.79±0.62	43.22±2.12	-	76.36

Как следует из полученных данных, сонохимическая активация циклизации 2'- и 4'-замещенных дифениламин-2-карбоновых кислот в соответствующие акридоны сопровождается снижением энергии активации процесса. Причем снижение энергии активации для 2'-замещенных дифениламин-2-карбоновых кислот происходит в ряду: $\text{CH}_3 > \text{H} > \text{COOH} > \text{Cl} > \text{Br} > \text{F} > \text{OCH}_3$.

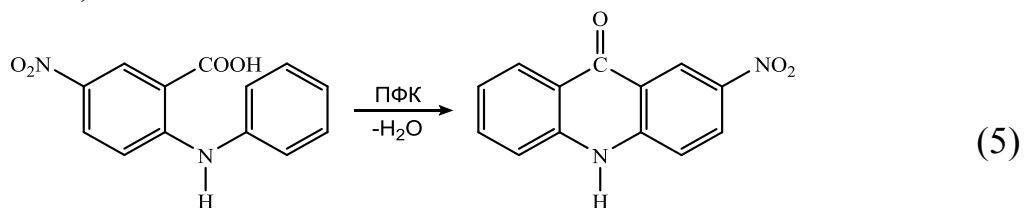
Установлено, что циклизация 4-нитро-2-(замещенных фениламино)бензойной кислоты идет легко, выход 3-нитроакридона составляет 97 %: можно предположить, что наличие нитрогруппы в пара-положении по отношению к карбоксильной группе значительно повышает реакционную способность образующегося карбониевого иона (уравнение 4).



R : H, F, CH_3 , OCH_3

Установлено, что значения энергии активации, полученные для 4-нитро-2-(фениламино)бензойных кислот, значительно ниже аналогичных значений, полученных для 2-(фениламино)бензойных кислот, не содержащих нитрогруппы в пара-положении по отношению к карбоксильной группе.

Циклизация 5-нитро-2-(фениламино)бензойной кислоты проходит трудно (уравнение 5).



Выход 2-нитроакридона не превышает 25%, причем выделенный из реакционной смеси неочищенный 2-нитроакридон загрязнен веществами неустановленного 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 активированию карбониевого иона, с одной стороны, и за счет сопряжения с соседним ароматическим кольцом дезактивирует его по отношению к

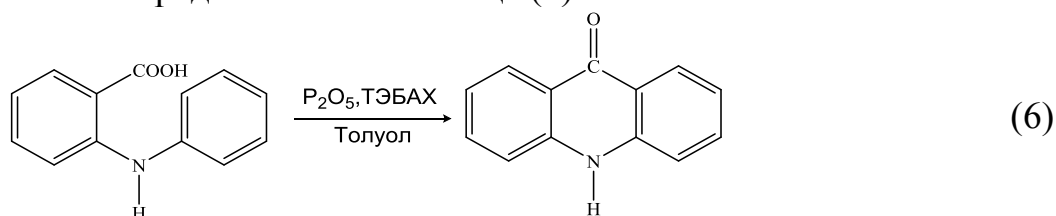
электрофильной атаке. С другой стороны, возможно, применение сонохимической активации интенсифицирует сопутствующие процессы окисления.

3. Изучение возможности синтеза акридона в условиях межфазного катализа

Осуществление циклизации 2-(фениламино)бензойной кислоты в акридон в среде органического растворителя представляет большой практический интерес, поскольку его осуществление в технологических масштабах позволит резко снизить количество сточных вод, образующихся при выделении продукта и обеспечить достаточно простую регенерацию растворителя.

Была проведена циклизация 2-(фениламино)бензойной кислоты в среде толуола в присутствии пентаоксида фосфора (P_2O_5) и гетерополикислоты ($H_8[Si(W_2O_7)_6]$) без использования межфазного катализа. При циклизации в толуоле с P_2O_5 выход продукта составил 12 %, при циклизации в толуоле с $H_8[Si(W_2O_7)_6]$ реакция не протекает, при этом результаты экспериментов как в условиях сонохимической активации, так и в условиях термического нагрева практически не отличались.

Была исследована реакция получения акридона в присутствии P_2O_5 и межфазного катализатора триэтилбензиламмоний хлорида (ТЭБАХ) при использовании толуола в качестве растворителя (уравнение 6) в условиях сонохимической активации в условиях термического нагрева. Результаты исследования влияния количества P_2O_5 и ТЭБАХ на выход акридона в традиционных условиях представлены в таблице (4).



Таблица–4

Влияние количества межфазного катализатора (ТЭБАХ) и P_2O_5 на выход акридона при конденсации дифениламин-2-карбоновой кислоты (ДФКК) в среде толуола

Мольное соотношение ДФКК: P_2O_5 : ТЭБАХ	T, °C	Продолжительность процесса, ч	Выход акридона, %	Количество выделенной из реакции ДФКК, %
1 : 1 : 0.00	110	4.5	12.12	84.4
1 : 1 : 0.14	110	4.5	30.29	62.3
1 : 2 : 0.12	110	4.5	42.70	52.0
1 : 2 : 0.14	110	4.5	52.91	44.3
1 : 2 : 0.28	110	4.5	56.65	33.3
1 : 1 : 0.57	110	3.0	66.42	33.6
1 : 1 : 1	110	3.0	92.70	4.3
1 : 0.71 : 1	110	3.0	89.05	8.6
1 : 0.50 : 1	110	3.0	73.72	20.7

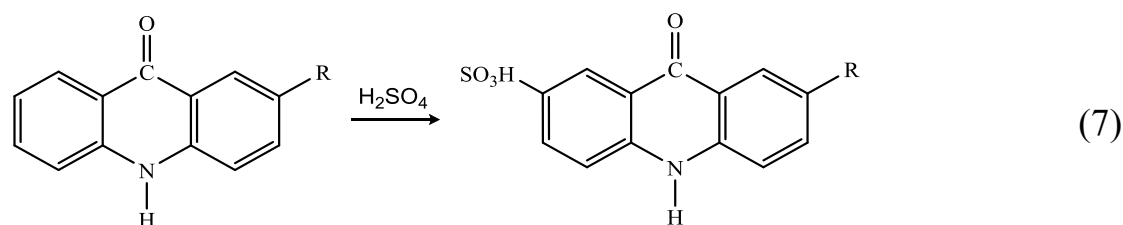
Как видно из данных таблицы (4), для достижения приемлемого выхода акридона требуются эквимольное количество ТЭБАХ. Исследование акридона, полученного в таких условиях, методами тонкослойной хроматографии и хроматомасс-спектрометрии с использованием эталонных образцов показало наличие в нем незначительных (1.5–2.0 %) примесей дифениламина и 9-хлоракридина.

Проведение аналогичной реакции в условиях сонохимической активации сопровождается снижением продолжительности процесса в среднем на 30 %, однако целевой продукт, по данным хроматомасс-спектрометрии, содержит примеси дифениламина и 9-хлоракридина в большем количестве (до 5 %).

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 традиционных условиях, однако обеспечить чистоту продукта, необходимую для получения фармацевтических субстанций, в указанных условиях не удастся.

4. Синтез и исследование акридонсульфокислот

Попытки осуществить циклизацию 2-(фениламино)бензойных кислот в среде серной кислоты в условиях сонохимической активации (СХА) привели преимущественно к образованию соответствующих акридонсульфокислот. Поскольку для акридон-2-сульфокислоты ранее была выявлена антимикробная активность, нами был осуществлен синтез ряда акридонсульфокислот сульфированием 2-замещенных акридонов в концентрированной серной кислоте (уравнение 7) в условиях СХА.



R : H, F, NO_2 , COOH

Методом ЯМР ^1H показано, что сульфирование осуществляется преимущественно в ядро, не содержащее заместителя. Полученные акридонсульфокислоты были исследованы на антимикробную активность по отношению к грамположительным и грамотрицательным микроорганизмам на кафедре микробиологии КГМУ**. Проведенные исследования показали наличие у замещенных акридонсульфокислот умеренной бактериостатической активности, сравнимой с активностью незамещенной акридон-2-сульфокислоты.

***Автор выражает глубокую признательность кандидату медицинских наук, старшему преподавателю кафедры микробиологии Курского государственного медицинского университета за проведенные исследования антибактериальной активности полученных соединений.*

5. Рентгеноструктурный анализ акридонов и их производных

Синтезированные и очищенные поликристаллические образцы полученных замещенных акридонов были исследованы методом рентгеновской дифракции на рентгеновском дифрактометре MiniFlexII фирмы Rigaku (Япония), имеющем рентгеновскую трубку с анодом из меди (длина волны излучения $\lambda=15,4$ нм, напряжение на трубке 30 кВ, ток трубки 15 мА).

На каждой дифрактограмме выявлено не менее полутора десятков выраженных рефлексов, соответствующих дифракционным линиям. Соответствующие дифрактограммы и результаты расчетов таких параметров, как межплоскостное расстояние, относительная интенсивность каждого пика, полуширина пика на середине его высоты, размер области когерентного рассеяния (ОКР) в направлении соответствующего дифракционного вектора приведены в таблице (5).

Таблица–5

Результаты исследования дифрактограмм синтезированных акридонов

Образец	Кол-во 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-метокси-акридон	16	22.2	25.9	4.9	2.27
4-метокси-акридон	17	27.2	69.5	7.4	1.08
2-карбокси-акридон	15	19.7	24.7	3.9	1.41
4-карбокси-акридон	15	38.4	47.9	17.2	14.29
2-фтор-акридон	20	47.7	64.6	11.8	2.5
4-фтор-акридон	40	41.3	64.7	15.3	1.12

Как видно из данных таблицы(5), наибольшим размером кристаллитов из исследованных веществ характеризуются акридон и его фтор-замещенные производные. Для кристаллитов всех исследованных нами веществ характерна пластинчатая форма (проявляется в значительной разнице между максимальным и минимальным вычисленными значениями ОКР). Образцы акридона и 4-карбоксиакридона имеют выраженную текстуру в плоскости измерения, а в случае 4-метокси, 2-карбокси и 4-фторакридонов текстура в плоскости измерения практически не проявляется.

Проведены измерение и сравнительный анализ дифрактограмм 2-фторакидона, выделенного из таких растворителей, как бутанол, уксусная кислота, диметилформаид, диметилсульфоксид, диоксан.

По значениям ширины пиков на половине их высоты, после соответствующего пересчета, вычислены средние размеры кристаллитов (L) в направлении дифракционного вектора, соответствующего наиболее интенсивному пику (I_0), данные представлены в таблице(6).

Таблица–6

Результаты исследования дифрактограмм 2-фторакидона, 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-фторакидона от природы растворителя, использованного для перекристаллизации. Так, использование бутанола, приводит к наиболее выраженному образованию кристаллитов пластинчатой и даже «игольчатой» 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»).

Кристаллиты 2-фторакидона, образовавшиеся при перекристаллизации в уксусной кислоте, обладают 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 диметилформаида 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.

Полученный массив данных позволил провести предварительную индексацию дифракционных пиков и оценку параметров кристаллической решетки с использованием программы CMPR по методам ITO, DICVOL и TREOR. Установлен тип сингонии кристаллической решетки 2-фторакридона – триклинная (все трансляции ячейки Бравэ не равны друг другу). В качестве наиболее вероятных методом ITO установлены следующие значения параметров решетки (Latticeconstant) $a=12,58$, $b=36,28$, $c=3,60$, $\alpha=91,86^\circ$, $\beta=91,08^\circ$, $\gamma=83,34^\circ$, 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***.

****Автор выражает глубокую признательность за помощь в проведении рентгеноструктурного анализа полученных соединений С.Ю. Белоусову, главному государственному таможенному инспектору экспертно-исследовательского отдела №1 экспертно-криминалистической службы экспертно-криминалистической службы Центрального экспертно-криминалистического таможенного управления Федеральной таможенной службы России.*

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 акридонсульфо кислот 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 диметилформамида в качестве растворителя для перекристаллизации позволяет получить кристаллиты, обладающие наибольшим расчетным средним размером и изотропностью.

Основное содержание диссертации опубликовано в работах:

Публикации в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК:

1. Kudryavtseva T.N., Bogatyrev K.V., Sysoev P.I., Htun Yar Zar, L.G. Klimova. Synthesis and study of antibacterial activity of some fluorosubstituted acridones derivatives // Fluorine notes, Vol. 2(87) 2013. URL: http://notes.fluorine1.ru/public/2013/2_2013/letters/index.html (дата обращения 12.09.2014). (Из перечня ВАК).
2. Белоусов С. Ю., Ефанов С. А., Грехнёва Е. В., Кудрявцева Т. Н., Хтун Яр Зар. Изучение особенностей кристаллической структуры 2- и 4-фторакридона методом рентгеновской дифракции // Учёные записки КурскГУ. Выпуск журнала. –2013. № 3 (27). Часть 2. URL: <http://www.scientific-notes.ru/pdf/032-019.pdf> (дата обращения 11.09.2014). (Из перечня ВАК).
3. Грехнёва Е. В., Кудрявцева Т. Н., Хтун Яр Зар, Розанова Е. Н.. Использование метода потенциометрического титрования для количественного анализа сульфированных производных карбоксиакридонов // Учёные записки КурскГУ. Выпуск журнала. –2013. № 3 (27). Часть 2. URL: <http://www.scientific-notes.ru/pdf/032-017.pdf> (дата обращения 11.09.2014). (Из перечня ВАК).
4. Хтун Яр Зар, Кудрявцева Т.Н.. Кинетические параметры реакции внутримолекулярной конденсации дифениламин-2-карбоновых кислот в условиях ультразвукового излучения // Учёные записки КурскГУ. Выпуск журнала. –2013. № 3 (27). Часть 2. URL: <http://www.scientific-notes.ru/pdf/032-021.pdf> (дата обращения 11.09.2014). (Из перечня ВАК).

Публикации в других изданиях:

1. Хтун Яр Зар, Кудрявцева Т.Н.. Роль ультразвукового излучения в синтезе дифениламин-2-карбоновых кислот и акридонов // Успехи в химии и химической технологии. Том XXVII, № 4.–М.: РХТУ им. Д.И. Менделеева. – 2013. С.89-92.
2. Хтун Яр Зар, Кудрявцева Т.Н. Кинетические характеристики реакции циклизации Проблемы теоретической и экспериментальной химии. Тезисы докладов. XXIII Рос. молодеж. науч. конф., Екатеринбург, 23–26 апр дифениламин-2-карбоновых кислот в условиях ультразвукового излучения // 2013 г. –Екатеринбург: Изд-во Урал. ун-та, 2013.–С.429-430.
3. Хтун Яр Зар, Кудрявцева Т.Н. Синтез *N*-фенилантрапиновой кислоты в условиях микроволновой и ультразвуковой активации // Менделеев-2013.

- Органическая химия. Седьмая всероссийская конференция молодой учёных, аспирантов и студентов с международным участием по химии и нанотехнологиям. Тезисы докладов. –СПБ.: Соло, 2013.–С.292-293.
4. Хтун Яр Зар, Кудрявцева Т.Н. Синтез дифениламин-*o*-карбоновых кислот и их циклизация в акридоны в условиях ультразвукового излучения // Тезисы докладов Международной молодежной научной конференции «Ломоносов-2013». Москва М.МАКС. Пресс элетронный ресурс. ISBN: 978-5-317-04429-9-13 Апреля 2013.
 5. Хтун Яр Зар, Ключева О.Н, Кудрявцева Т.Н. Синтез 4-метоксиакридоны в термических условиях и в условиях ультразвукового излучения. Тезисы докладов V Молодежная научно-техническая конференция «Научные химические технологии-2013» (1-2 ноября 2013 г, Москва.): Тезисы докладов / Моск. гос. ун-т тонких хим. технологий им. М.В. Ломоносова. - М: Издательство МИТХТ, 2013.. С 86.
 6. Семикин В.А, Хтун Яр Зар, Черемисинова Е.А. Розанова Е.Н. Особенности процесса сульфирования 4-бромакридоны. Тезисы докладов XXIV Российской молодежной конференции. Екатеринбург. Издательство Уральского университета 2013. С.387-388.
 7. Кудрявцева Т.Н., Хтун Яр Зар, Климова Л.Г.. Синтез и оценка антибактериальной активности акридонсульфо кислот. Тезисы докладов XXIV Российской молодежной конференции. Екатеринбург. Издательство Уральского университета 2013. С.399-400.