

**ИССЛЕДОВАНИЕ ЗАМЕЩЕННЫХ 2-(9-ОКСОАКРИДИН-10(9Н)-ИЛ)УКСУСНЫХ КИСЛОТ И ИХ ЭФИРОВ
МЕТОДОМ РЕНТГЕНОВСКОЙ ДИФРАКЦИИ**

© 2015 С. Ю. Белоусов¹, Т. Н. Кудрявцева²,
Е. В. Грехнева³, В. П. Стариковский⁴

¹главный государственный таможенный инспектор Экспертно-исследовательского отдела №1 (г. Курск)

²канд. хим. наук,

ст. науч. сотрудник кафедры химии, руководитель НИЛ органического синтеза
e-mail: labOS.kgu.mail.ru

³канд. хим. наук,

доцент кафедры химии

e-mail: labOS.kgu.mail.ru

⁴магистрант кафедры химии

e-mail: labOS.kgu.mail.ru

Курский государственный университет

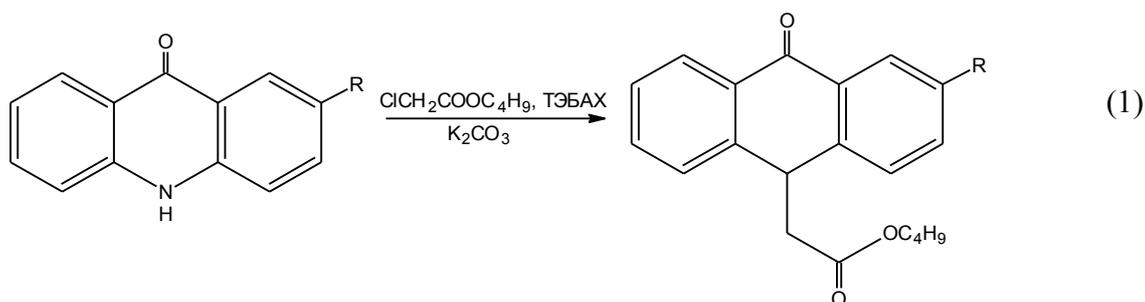
Осуществлен синтез бутиловых эфиров 2-нитро- и 2-метокси-акридонуксусных кислот, проведен физико-химический анализ полученных соединений.

Ключевые слова: бутиловый эфир 2-нитро- и 2-метоксиакридонуксусной кислоты, ИК-спектроскопия с преобразованием Фурье, рентгеновская дифракция.

Производные акридона – класс гетероциклических органических соединений, представители которого активно используются в фармакологии. Так, в ходе многочисленных исследований было установлено, что соли 2-(9-оксоакридин-10(9Н)-ил)уксусной (акридонуксусной) кислоты (акридонуксусной кислоты, АУК) [Ершов и соавт. 1999] и амиды 4-карбоксиакридона (КА) [Stankiewicz-Drogon и соавт. 2010] проявляют отличную противовирусную активность, ряд N-замещенных КА [Singh и соавт. 2009] препятствует росту микроорганизмов, амиды [David-Cordonnier и соавт. 2007] и эфиры [Surkov 2010] АУК и серия производных карбоксиакридонов [Boumendjel и соавт. 2007] обладают противоопухолевым действием. Таким образом, целенаправленный синтез новых продуктов в ряду производных акридона и оценка их биологической активности остаются весьма актуальной задачей.

Эфиры и некоторые другие производные различных АУК (соли, амиды, гидразиды) широко применяются в качестве исходных соединений для синтеза других биологически активных соединений [Богатырев и соавт. 2013; Кудрявцева и соавт. 2014; Маркович и соавт. 2014]. Так, в частности, бутиловый эфир АУК – полупродукт в синтезе противовирусного препарата меглумина акридонацетата, входящего в Перечень жизненно важных лекарственных средств [Распоряжение...].

Нами осуществлен синтез бутиловых эфиров 2-нитро- и 2-метокси-АУК в условиях применения межфазного катализатора триэтилбензиламмоний хлорида (ТЭБАХ) (1):

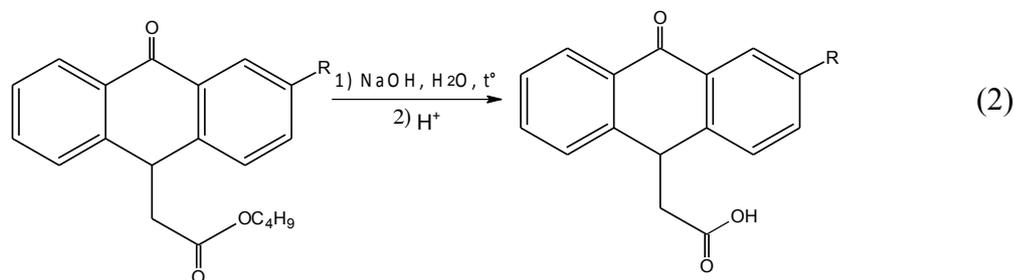


Применение ТЭБАХ позволяет осуществлять синтез эфиров АУК с достаточно высокими выходами в таком растворителе, как толуол.

Чистоту исходных соединений и продуктов реакции проверяли методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) сравнением с эталонными образцами.

Структура полученных соединений подтверждена методами хромато-масс-спектрометрии и ИК-спектроскопии. В масс-спектрах эфиров присутствуют пики молекулярных ионов с m/z 339 (для бутилового эфира 2-метокси-АУК) и 354 (для для бутилового эфира 2-нитро-АУК). В ИК-спектрах бутиловых эфиров 2-нитро- и 2-метокси-АУК исчезают полосы поглощения в области 3000 см^{-1} , соответствующие колебаниям связи N-H, и появляются полосы поглощения в области 1751 см^{-1} , соответствующие колебаниям сложноэфирной группы. Следует отметить, что характер заместителя (OCH_3 или NO_2) в положении 2 акридонового кольца практически не оказывает влияния на положение полосы поглощения сложноэфирной группы в ИК-спектрах бутиловых эфиров.

Для синтеза соответствующих кислот из бутиловых эфиров 2-нитро- и 2-метокси-АУК, полученные бутиловые эфиры подвергали гидролизу в щелочной среде (2):



В ИК-спектрах полученных кислот полоса поглощения карбонильной группы, из области 1751 см^{-1} (характерной для сложных эфиров) сдвигается в область более низких частот (1724 см^{-1} и 1727 см^{-1}). Причем для 2-нитрозамещенной кислоты поглощение, соответствующее колебаниям группы C=O, несколько сдвинуто в область более низких частот, по сравнению с 2-метоксизамещенной кислотой. В области $2900\text{--}3000\text{ см}^{-1}$ исчезает группа полос, обусловленная колебаниями связей C-H бутильной группы, и появляется полоса, отвечающая колебаниям группы -OH.

Методом рентгеновской дифракции изучены кристаллические структуры полученных аукридонуксусных кислот и их бутиловых эфиров.

Работа проводилась на рентгеновском дифрактометре MiniFlex II фирмы Rigaku (Япония), имеющем рентгеновскую трубку с анодом из меди (длина волны излучения $\lambda=15,4\text{ нм}$), 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 8 до 60° . Выбор данного диапазона позволяет получить основные разрешенные рефлексы hkl фаз, присутствующих в исследуемых материалах. Скорость сканирования

Белоусов С. Ю., Кудрявцева Т. Н., Грехнева Е. В., Стариковский В. П.
Исследование замещенных 2-(9-оксоакридин-10(9H)-ил)уксусных кислот
и их эфиров методом рентгеновской дифракции

5 градусов в минуту, разрешение 0,01 градуса. Гониометр вертикального типа, радиус 150 мм, скорость позиционирования по углу 2 θ –500 ° в минуту. Щели DS: 1.25⁰ (встроенная), щель ограничения пучка по высоте 10мм, режим варьируемой щели DS в малугловой области; SS: 1.25⁰ (фиксированная); RS: 0.3мм (фиксированная); Щели Соллера, расходимость $\pm 2.5^0$. Детектор SC-M (кристалл-сцинтиллятор NaI) с монохроматором на дифрагированный пучок. Для исследования поликристаллических образцов использовалась малоотражающая кремниевая кювета.

Полученные результаты приведены в таблице по 10-ти наиболее интенсивным пикам.

Вещество	2 θ (град)	d (ангстрем) межплоскостное расст	Интенсивность относительная (cps)	Размер ОКР (область когерентного рассеивания) (nm)
2-метокси-АУК	11.274	7.844	8	17,7
	15,01	5,91	6	28,4
	17,15	5,167	6	32
	22.68	3.918	2	13,4
	23.38	3.803	1	22,7
	24.62	3.614	1	30,6
	25.66	3.469	3	18,9
	26.55	3.354	1	31,6
	27.56	3.236	1	17,9
28.82	3.097	1	18,8	
2-нитро-АУК	9.592	9.213	96	23,0
	10,68	8,28	9	22,1
	16.91	5.239	27	16,8
	21.58	4.116	20	29,0
	22.73	3,91	16	29,6
	25.23	3.527	18	5,4
	25.32	3.516	16	82,9
	26.805	3,3232	100	12,1
	27.66	3.224	9	64,9
31.62	2.827	15	38,5	
Бутиловый эфир 2-метокси-АУК	10.404	8.497	72	27,2
	11.049	8.001	100	28,9
	15.34	5.772	77	32,4
	15.83	5.594	45	42,8
	17.47	5.074	53	32,5
	18.655	4.753	69	40,2
	20.192	4.394	66	34,3
	21.86	4.063	72	11,9
	22.868	3.886	79	28,0
24.69	3.604	54	29,6	
Бутиловый эфир 2-нитро-АУК	6.816	12.958	100	46,9
	11,41	7,45	5	30,1
	16.89	5.249	4	35,8
	19.69	4.506	10	36,6
	20.69	4.291	5	14,7
	22.35	3.976	10	21,5
	25.мар	3.555	9	28,2
	26.48	3.366	4	16
	29.14	3.062	4	46,8
30.45	2.934	6	48	

При анализе полученных дифрактограмм выявлены следующие особенности.

Основные разрешенные дифрактометрические рефлексы исследуемых веществ лежат в области углов $2\text{-}\theta$ от 9 до 30 градусов, что соответствует межплоскостным расстояниям не менее 3 ангстрем.

На дифрактограммах четко выявляются не менее 8–10 пиков (при использовании методов поиска пиков по их вершинам и по второй производной). При этом наилучшим образом разрешены пики на дифрактограмме бутилового эфира 2-метокси-АУК (без применения специальных методов выявляется до 24 пиков).

Наибольшая максимальная интенсивность дифрактометрического сигнала (более 2500 отсчетов в секунду) достигается для бутилового эфира 2-нитро-АУК. Однако интенсивность остальных рефлексов на дифрактограмме данного вещества на 1–2 порядка меньше, что связано с проявлением так называемой «текстуры», свойственной для веществ, образующих кристаллиты пластинчатой или игольчатой формы. Наименьшая максимальная интенсивность (не более 250 отсчетов в секунду) при тех же условиях съемки, наблюдается на дифрактограммах 2-нитро-АУК и бутилового эфира 2-метокси-АУК, что указывает на низкую степень кристалличности образцов.

Размер ОКР (областей когерентного рассеяния) в направлении дифракционных максимумов, характеризующий средний размер кристаллитов вещества, составил около 18 нм для 2-метокси-АУК, от 12 до 20 нм для 2-нитро-АУК, 29–32 нм для бутилового эфира 2-метокси-АУК и до 37 нм для бутилового эфира 2-нитро-АУК.

Как видно из приведенных данных, для бутиловых эфиров 2-нитро-АУК и 2-метокси-АУК, по сравнению с соответствующими кислотами, характерно относительное увеличение средних размеров кристаллитов, увеличение степени кристалличности.

Библиографический список

Богатырев К. В., Кудрявцева Т. Н., Бушина Л. Г., Климова Л. Г. Синтез и оценка антибактериальной активности тиазол-2-илкарбоксамидов акридонкарбоновых и N-фенилантраниловых кислот // AUDITORIUM. Электронный научный журнал Курского государственного университета. Курск, 2014. № 1(1). URL: <http://auditorium.kursksu.ru/pdf/001-005.pdf> (дата обращения: 12.09.2014).

Ершов Ф. И., Романцов М. Г., Коваленко А. Л. Циклоферон 12,5% для инъекций: итоги и перспективы клинического применения. СПб.: Аполлон, 1999. 80 с.

Кудрявцева Т.Н., Сысоев П.И., Сергеева Н.Н., Климова Л.Г. Синтез замещенных 1,3,4-оксадиазолов из арилиденгидразидов акридонуксусной кислоты // Материалы Всероссийской конференции «Современные достижения химии непереломных соединений»: алкинов, алкенов, аренов и герероаренов», посвященной научному наследию М.Г. Кучерова. Санкт-Петербург, 26–28 марта 2014 г. СПб.: Изд-во Политех. ун-та, 2014. С. 107.

Маркович Ю.Д., Кудрявцева Т.Н., Богатырев К.В. Синтез 2-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)этиловых эфиров акридонкарбоновых кислот и оценка их антибактериальной активности // Известия Академии наук. Серия химическая. 2014. № 5. С. 1153–1158.

Распоряжение Правительства РФ от 30 декабря 2014 года №2782-р «Об утверждении перечней жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2015 год». URL:

Белоусов С. Ю., Кудрявцева Т. Н., Грехнева Е. В., Стариковский В. П.
Исследование замещенных 2-(9-оксоакридин-10(9H)-ил)уксусных кислот
и их эфиров методом рентгеновской дифракции

http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_173220/ (дата обращения:
20.01.2015).

Boumendjel A., Macalou S., Ahmed-Belkacem A., Blanc M., Pietro A. D. Acridone derivatives: Design, synthesis, and inhibition of breast cancer resistance protein ABCG2 // *Bioorg. and Med. Chem.* 2007. № 15. 2892–2897.

David-Cordonnier M.-H., Hildebrand M.-P., Baldeyrou B., Lansiaux A., Keuser C., Benzsawel K., Lemster T., Pindur U. Design, synthesis and biological evaluation of new oligopyrrole carboxamides linked with tricyclic DNA-intercalators as potential DNA ligands or topoisomerase inhibitors // *Eur. J. Med. Chem.* 2007. №42. 752–771.

Singh P., Kaur J., Yadav B., Komath S. S. Design, synthesis and evaluations of acridone derivatives using *Candida albicans*—Search for MDR modulators led to the identification of an anti-candidiasis agent // *Bioorg. and Med. Chem.* 2009. №17. 3973–3979.

Stankiewicz-Drogon A., Dorner B., Erker T., Boguszezewska-Chachulska A. M. Synthesis of new acridone derivatives, inhibitors of NS3 helicase, which efficiently and specifically inhibit subgenomic HCV replication // *J. Med. Chem.* 2010. №53. 3117–3126.

Surkov K.G. Use of 9-oxoacridine-10-acetic acid, salts and esters thereof in combination therapy of ovarian cancer. US Patent 2010/0087399 A1. PATENTICA LLC.

Работа выполнена при финансовой поддержке министерства образования науки (научный проект № 1399 в рамках государственного задания № 2014/349 Министерства образования и науки Российской Федерации).