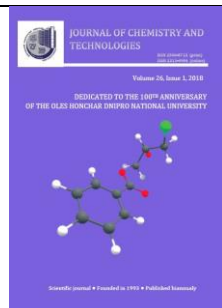




Journal of Chemistry and Technologies

pISSN 2306-871X (Print), ISSN 2313-4984 (Online)

journal homepage: <http://chemistry.dnu.dp.ua>



UDC 547.835.8:544.43

STUDYING THE KINETICS OF LIQUID PHASE HYDRAZINOLYSIS BUTYL 2-(2R-9-OXOACRIDINE-10(9H)-YL)ACETATES

Yuriy V. Karpenko*, Ludmila A. Omelyanchyk

Zaporizhzhia National University, st. Zhukovsky 66, Zaporizhzhya, 69000, Ukraine

Received 22 January 2018; revised 31 March 2018; accepted 13 April

Abstract

Synthesis, the study of chemical, physical and biological properties, as well as the practical value of the new derivatives of acridine-9(10H)-one is one of the promising directions in the chemistry of heterocyclic compounds. The study concerns the synthesis of hydrazides of 2-(2R-9-oxoacridine-10(9H)-yl)ethanoic acids, which due to their reactivity are widely used for the synthesis of various nitrogen-containing heterocyclic systems, such as: 1,3,4-oxadiazole, 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole. The substituted organic hydrazides of 2-(2R-9-oxoacridine-10(9H)-yl)ethanoic acids are widely used in organic and bioorganic chemistry. In this work, the kinetics of the liquid-phase hydrazinolysis of butyl 2-(2R-9-oxoacridine-10(9H)-yl)ethanoates was studied. At the beginning of the study, the thermodynamic characteristics of the reaction and the activation energy were theoretically calculated using GAMESS program. It was found that the activation energy for the formation of 2-(9-oxoacridine-10(9H)-yl)acetohydrazide is 60.47 kJ/mol, and for 2-(2-methyl-9-oxoacridine-10(9H)-yl)acetohydrazide it is 27.09 kJ/mol. Consequently, the reaction of hydrazine with butyl 2-(2-methyl-9-oxoacridine-10(9H)-yl)ethanoate occurs 2.2 times faster than butyl 2-(9-oxoacridine-10(9H)-yl)ethanoate. Subsequently, the kinetics of the reaction of liquid-phase hydrazinolysis was experimentally investigated by the consumption of hydrazine-hydrate in the reaction for the confirmation of theoretical calculations. In the temperature range of 298–343 K the activation energy of the process found from Arrhenius dependence is 15.78 and 7.24 kJ/mol. It is shown that the reaction has a second order of bimolecular substitution. There is proposed a mechanism of the process on the basis of kinetic data.

Keywords: butyl ester; hydrazine-hydrate; kinetics; mechanism; procedure of reaction; GAMESS program

ДОСЛІДЖЕННЯ КІНЕТИКИ РІДКОФАЗНОГО ГІДРАЗИНОЛІЗУ БУТИЛОВИХ ЕСТЕРІВ 2-(2R-9-ОКСОАКРИДИН-10(9H)-ІЛ)ЕТАНОВИХ КИСЛОТ

Юрій В. Карпенко*, Людмила О. Омелянчик

Запорізький національний університет, вул. Жуковського 66, м. Запоріжжя, 69000, Україна

Анотація

Дослідження стосується синтезу гідрозидів 2-(2R-9-оксоакридин-10(9H)-іл)етанових кислот, які завдяки своїй реакційній здатності широко використовуються для синтезу різних азотовмісних гетероциклічних систем, таких як 1,3,4-оксадіазол, 1,2,4-тріазол та 1,3,4-тіадіазол. N-заміщені гідрозиди 2-(2R-9-оксоакридин-10(9H)-іл)етанових кислот знаходять своє застосування як в органічній, так і в біоорганічній хімії. На початку дослідження за допомогою програми GAMESS було теоретично розраховано термодинамічні характеристики реакції та енергію активації. В подальшому для підтвердження теоретичних розрахунків експериментально досліджено кінетику реакції рідкофазного гідрозинолізу за даними витрачання гідрозин-гідрату в реакції. При температурах 298 та 349 К значення енергій активації дорівнюють відповідно 15.78 та 7.24 кДж/моль. Показано, що реакція має другий порядок біомолекулярного заміщення. На підставі кінетичних даних запропонований ймовірний механізм процесу. Значення термодинамічних характеристик реакцій, отриманих в результаті теоретичних розрахунків дуже наближені до експериментальних, що дає змогу розраховувати кінетику органічних реакцій за допомогою програми GAMESS. Встановлено, що наявність метильного радикалу в гетероциклічному кільці прискорює реакцію в 2–3 рази, що пов'язано з просторовими особливостями сполуки та енергетичною стабілізацією розірваного ароматичного кільця акридин-9(10H)-она.

Ключові слова: бутиловий естер; гідрозин-гідрат; кінетика; механізм; порядок реакції; GAMESS

*Corresponding author: tel.: +38(063)973-44-27; e-mail: karpenko.y.v@gmail.com

© 2018 Oles Honchar Dnipro National University

doi: 10.15421/081804

ИССЛЕДОВАНИЕ КИНЕТИКИ ЖИДКОФАЗНОГО ГИДРАЗИНОЛИЗА БУТИЛОВОГО ЭФИРА 2-(2R-9-ОКСОАКРИДИН-10(9H)-ИЛ)ЭТАНОВЫХ КИСЛОТ

Юрий В. Карпенко*, Людмила А. Омельянчик

Запорожский национальный университет, ул. Жуковского 66, г. Запорожье, 69000, Украина

Аннотация

Исследование касается синтеза гидразидов 2-(2R-9-оксоакридин-10(9H)-ил)этановых кислот, которые благодаря своей реакционной способности широко используются для синтеза различных азотсодержащих гетероциклических систем, таких как 1,3,4-оксадиазол, 1,2,4-триазол и 1,3,4-тиадиазол. N-замещённые гидразиды 2-(2R-9-оксоакридин-10(9H)-ил)этановых кислот находят своё применение как в органической, так и в биоорганической химии. В начале исследования с помощью программы GAMESS были теоретически рассчитаны термодинамические характеристики реакции и энергия активации. В дальнейшем для подтверждения теоретических расчётов экспериментально исследована кинетика реакции жидкофазного гидразинолиза по данным расходования гидразин-гидрата в реакции. При температурах 298 и 349 К значения энергии активации соответственно равны 15.78 и 7.24 кДж/моль. Показано, что реакция имеет второй порядок бимолекулярного замещения. На основании кинетических данных предложен вероятный механизм процесса. Значение термодинамических характеристик реакций, полученных в результате теоретических расчётов максимально приближены к экспериментальным, что позволяет рассчитывать кинетику органических реакций с помощью программы GAMESS. Установлено, что наличие метильного радикала в гетероциклическом кольце ускоряет реакцию в 2-3 раза, что связано с пространственными особенностями соединения и энергетической стабилизацией разорванного ароматического кольца акридин-9(10H)-она.

Ключевые слова: бутиловый эфир; гидразин-гидрат; кинетика; механизм; порядок реакции; GAMESS.

Вступ

Акридин-9(10H)-он входит до складу алкалоїда акроніцину, який був виділений з *Acronychia baueri* в 1948 році [1]. Було виявлено, що він має сильну протипухлинну активність, також є потужним засобом для пригнічення гострого промієлоцитарного лейкозу людини. Гліфолін, інший природний алкалоїд, похідне акридин-9(10H)-ону, виділений з *Glycosmis Citrifolia* є найбільш активною молекулою для інгібування лейкозних клітин HL-60 людини [2]. Було знайдено декілька похідних акридин-9(10H)-она з алкільним залишком бічного ланцюга, приєднаного до N-положення, що проявляють протипухлинну і антибактеріальну активність. Відомі також дослідження *in vitro* і *in vivo* нових пірідіноакридонів із протираковою дією [3-5].

Публікації останніх років [6; 7] свідчать про перспективність пошуку біологічно активних речовин в ряду N-похідних акридин-9(10H)-ону з антибактеріальною, протимікробною та фунгіцидною активністю. Ці сполуки за рахунок доволі високої молекулярної маси, плоского трициклического акридинового ядра, гідрофільності, що обумовлює наявність циклічної кетогрупи (C=O) і залишку етанової кислоти мають безліч унікальних фармакологічних властивостей [6; 8; 9]. Саме наявність такої хімічної структури дозволяє похідним акридин-9(10H)-ону проявляти високу біологічну активність, що сприяє

легкому проникненню її молекул в органи й тканини, а також взаємодіяти з рецепторами клітин й впливати на метаболізм організму в цілому.

Раніше було показано [8], що 2-(9-оксоакридин-10(9H)-іл)етанова кислота має безліч унікальних фармакологічних властивостей: високу біологічну активність, гіпоалергенність, низьку токсичність. Її заміщені органічні гідразиди знаходять широке застосування в самих різних галузях в якості фізіологічно активних речовин, мономерів, напівпродуктів, регуляторів росту рослин і також у фармацевтичній хімії [11]. Гідразид 2-(9-оксоакридин-10(9H)-іл)етанової кислоти проявляє виражену протизапальну, нейротропну та імунотропну активність [8].

Відомо, що гідразиди карбонових кислот завдяки своїй реакційній здатності широко використовуються для синтезу різних азотовмісних гетероциклических систем, таких як 1,3,4-оксадиазол, 1,2,4-триазол та 1,3,4-тиадиазол [12-14]. Найбільш поширеним способом отримання гідразидів карбонових кислот є реакція гідразинолізу складних естерів відповідних кислот [12-15].

Існує кілька причин, що обумовлюють необхідність експериментального вивчення кінетики хімічної реакції. З практичної точки зору може з'явитися необхідність знати час протікання реакції в різних умовах, з тим щоб використовувати його при проектуванні промислового процесу. З теоретичної точки зору кінетичні дослідження є інструментом,

необхідним для перетворення розпливчастих якісних уявлень в систематичні кількісні залежності. Інтерпретація механізму реакції починається зі знання кінетики процесу.

Результати та їх обговорення

На початку експериментальних досліджень нами були теоретично розраховані термодинамічні характеристики реакції за допомогою програми GAMESS. Визначені термодинамічні потенціали вихідних реагентів та продуктів реакції: ентальпія (H_{total}) та енергія Гіббса (ΔG), а також термодинамічна величина функції стану системи – ентропії (S_{total}). На основі цих даних розрахований енергетичний бар'єр реакції (енергія активації), що знайдена за рівнянням Арреніуса.

У табл. 1 та табл. 2 наведені значення термодинамічних показників для реакцій гідразинолізу для синтезу відповідних гідразидів – 2-(9-оксоакридин-10(9H)-іл)ацетогідразиду та 2-(2-метил-9-оксоакридин-10(9H)-іл)ацетогідразиду.

Після отримання даних квантово-хімічних розрахунків ми розраховували ентальпію ($H_{TOTAL} = H_{ELEC} + H_{TRANS.} + H_{ROT.} + H_{VIB.}$) та ентропію, виходячи з першого наслідку закону Гесса, за наступними формулами:

$$\Delta_r H^o_{реакції} = \left(\sum H_{TOTAL(продукти)} - \sum H_{TOTAL(вихідні сполуки)} \right)$$

$$\Delta_r S^o_{реакції} = \sum S_{(продукти)} - \sum S_{(вихідні сполуки)}$$

Енергію Гіббса розраховували, виходячи з отриманих вище значень за формулою:

$$\Delta_r G^o_{реакції} = \Delta_r H^o_{реакції} - T \cdot \Delta_r S^o_{реакції}$$

Table 1

The value of thermodynamic functions for reagents in synthesis of 2-(9-oxoacridine-10(9H)-yl)acetohydrazide

Таблиця 1

Значення термодинамічних функцій для реагентів в синтезі 2-(9-оксоакридин-10(9H)-іл)ацетогідразиду

Indicator	Compound (2)	Compound (4)	Compound (3)	Compound (5)
		298 K		
H_{TOTAL} , kJ/mol	-2647290.345	-291501.356	-2330144.719	-608655.020
S_{TOTAL} , J/mol · K	537.752	225.162	462.373	311.879
		343K		
H_{TOTAL} , kJ/mol	-2646993.447	-291499.541	-2329905.418	-608600.568
S_{TOTAL} , Дж/mol · K	567.132	229.032	501.902	321.278

Table 2

The value of thermodynamic functions for reagents in synthesis of 2-(2-methyl-9-oxoacridine-10(9H)-yl)acetohydrazide

Таблиця 2

Значення термодинамічних функцій для реагентів в синтезі 2-(2-метил-9-оксоакридин-10(9H)-іл)ацетогідразиду

Indicator	Compound (2a)	Compound (4)	Compound (3a)	Compound (5)
		298 K		
H_{TOTAL} , kJ/mol	-2749717.889	-291501.356	-2432577.578	-608655.020
S_{TOTAL} , J/mol · K	531.133	225.162	478.084	311.879
		343K		
H_{TOTAL} , kJ/mol	-2749737.189	-291499.541	-2432653.960	-608600.568
S_{TOTAL} , J/mol · K	607.689	229.032	553.958	321.278

Константа реакції, виходячи з енергії Гіббса, розрахована за формулою:

$$K_p = \exp\left(-\frac{\Delta_r G^o_{реакції}}{RT}\right)$$

Значення енергії активації розраховане за рівнянням Арреніуса з використанням виміряних при різних температурах швидкостей реакцій за формулою:

$$E_{акт.} = \frac{R \cdot T_1 \cdot T_2}{T_2 - T_1} \cdot \ln \frac{k_2}{k_1}$$

При визначенні енергії активації також необхідно врахувати, що $\Delta n=0$, звідки $K_p = K_c$. У табл. 3 наведені відповідно розраховані за вищенаведеними формулами термодинамічні потенціали та характеристики реакцій.

Розглянувши отримані дані, ми можемо зробити висновок, що за стандартних умов ($T=298$ K) ΔG^o мають від'ємні значення. Це свідчить, що дана реакція принципово може відбуватися самочинно. Величини констант рівноваги свідчать про високий вихід продуктів реакції.

Table 3

The value of thermodynamic functions for 2-(2R-9-oxoacridine-10(9H)-yl)acetohydrazide

Таблиця 3

Значення термодинамічних функцій для 2-(2R-9-оксоакридин-10(9H)-іл)ацетогідрозидів

The (R) radical in the acridine-9(10H)-one ring	T, K	$\Delta_r H^{\circ}_{reaction}$, J/mol	$\Delta_r S^{\circ}_{reaction}$, J/mol · K	$\Delta_r G^{\circ}_{reaction}$, J/mol	Kp	E_{act} , kJ/mol
H	298	-8038	11.338	-11416.724	100	60.47
H	343	-12998	27.016	-22264.488	2459	
CH ₃	298	-13353	33.668	-23386.064	12570	27.09
CH ₃	343	-17798	38.515	-31008.645	52771	

При підвищенні температури реакції значення термодинамічних потенціалів (S° , ΔG°) зростають, що свідчить про те, що реакція й надалі відбуватиметься самочинно зі зростанням виходу продуктів реакції.

Вклади ентальпійного й ентропійного факторів суттєво залежать від температури. При 298 K $\Delta H^{\circ} < 0$ й $S^{\circ} > 0$, тобто ентальпійний й ентропійний фактори сприяють протіканню реакції в прямому напрямку. У випадку підвищення температури до 343 K ця тенденція стає більш значущою.

Відповідно, виходячи з табл. 3, встановлена енергія активації: для радикалу Гідрогену в акридин-9(10H)-овому кільці вона дорівнює 60.47 кДж/моль, а для метильного – 27.09 кДж/моль. Отже, реакція гідрозину з бутил 2-(2-метил-9-оксоакридин-10(9H)-іл)етаноатом відбувається в 2.2 рази швидше, ніж з бутил 2-(9-оксоакридин-10(9H)-іл)етаноатом.

В подальшому ми експериментально дослідили кінетику реакції. На рис. 1 наведені кінетичні криві рідкофазного гідрозинолізу бутилового естеру 2-(2R-9-оксоакридин-10(9H)-іл)етанових кислот, отримані по даним витрачення гідрозин-гідрату в реакції [17].

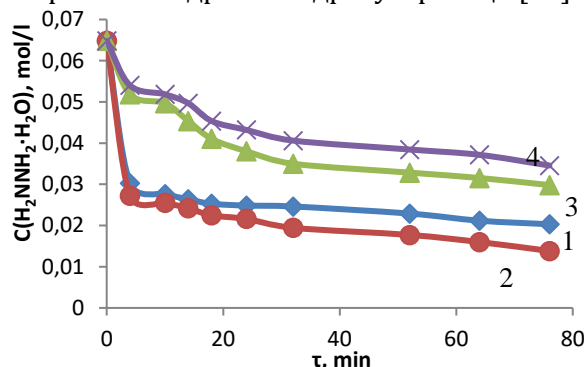


Fig. 1. The dependence of hydrazine-hydrate concentration on time: 1 – T=298 K (R–H); 2 – T=343 K (R–H); 3 – T=298 K (R–CH₃); 4 – T=343 K (R–CH₃)

Рис. 1. Залежність концентрації гідрозин-гідрату від часу: 1 – T=298 K (R–H); 2 – T=343 K (R–H); 3 – T=298 K (R–CH₃); 4 – T=343 K (R–CH₃)

Експериментальні криві добре лінеаризуються в координатах $\frac{1}{C} - \tau$ (рис. 2), що свідчить про те, що реакція гідрозинолізу має другий порядок по гідрозин-гідрату. Варто відзначити, що при побудові кінетичних кривих не враховувалась початкова концентрація гідрозин-гідрату після додавання у реактор, оскільки визначення концентрації методом хімічного аналізу неможливе через збереження сталості концентрації розчину під час відбору проби.

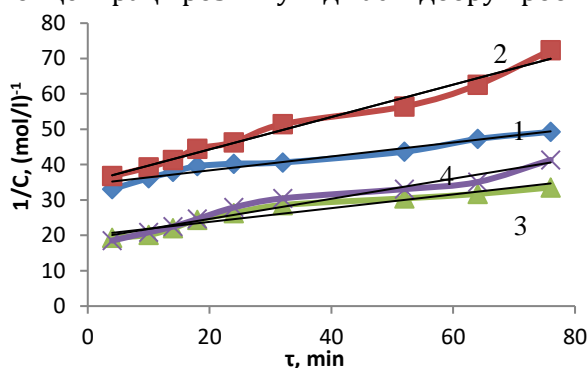


Fig. 2. Kinetic curves of liquid-phase hydrazinolysis of butyl 2-(2-methyl-9-oxoacridine-10(9H)-yl)acetate: 1 – T=298 K (R–H; $y=0.1971x+34.428$; $R^2=0.9526$); 2 – T=343 K (R–H; $y=0.4577x+35.15$; $R^2=0.9821$); 3 – T=298 K (R–CH₃; $y=0.1941x+19.928$; $R^2=0.92$); 4 – T=343 K (R–CH₃; $y=0.2848x+18.952$; $R^2=0.9559$).

Рис. 2. Кінетичні криві рідкофазного гідрозинолізу бутілових естерів 2-(2R-9-оксоакридин-10(9H)-іл)етанової кислоти: 1 – T=298 K (R–H; $y=0.1971x+34.428$; $R^2=0.9526$); 2 – T=343 K (R–H; $y=0.4577x+35.15$; $R^2=0.9821$); 3 – T=298 K (R–CH₃; $y=0.1941x+19.928$; $R^2=0.92$); 4 – T=343 K (R–CH₃; $y=0.2848x+18.952$; $R^2=0.9559$).

Константа швидкості змінюється в залежності від температури та природи речовин, що вступають в реакцію. Константи швидкості спостережуваних реакцій розраховували за кінетичними рівняннями другого порядку [18] графічним методом за тангенсом кута нахилу кінетичної кривої. Значення отриманих констант швидкостей реакцій 2-го порядку наведені у табл. 4.

Table 4
The value of the constant of reaction rates of the second order

Таблиця 4

Значення констант швидкостей реакцій другого порядку

Temperature, K	The (R) radical in the acridine-9(10H)-one ring	The reaction rate constant, l·mol ⁻¹ ·min ⁻¹
298	H	0.1971
343	H	0.4547
298	CH ₃	0.1941
343	CH ₃	0.2848

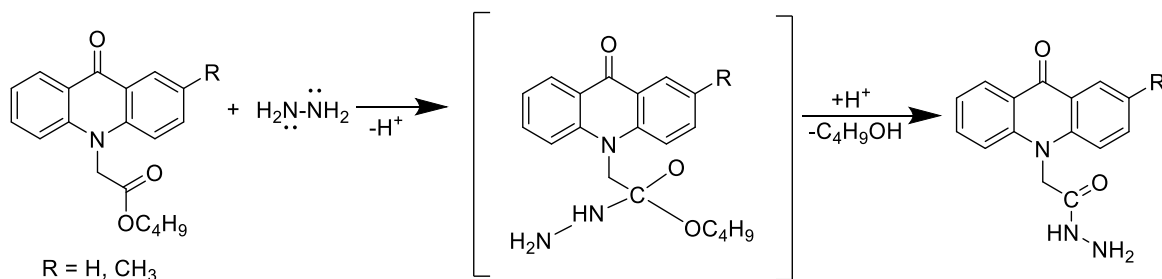
Енергія активації ($E_{\text{акт.}}$), знайдена за графіком залежності $\lg k$ від зворотної абсолютної температури (тангенс кута нахилу цієї прямої прямо пропорційний $E_{\text{акт.}}$) і дорівнює 15.78 і 7.24 кДж/моль [18]. Енергія активації описує потенціальний бар'єр, який повинні подолати частинки для того, щоб реакція відбулася. Чим менша енергія активації реакції, тим вище її швидкість, що ми й бачимо: реакція з бутил 2-(2-метил-9-оксоакридин-10(9H)-іл)етаноатом відбувається на порядок швидше у порівнянні з бутил 2-(9-оксоакридин-10(9H)-іл)етаноатом. Взагалі можлива проходження даної реакції можливе і при кімнатній температурі, але потребує відповідно більшого часу для витримування реакційної суміші.

Отже, кінетичне рівняння (1) рідкофазного гідразінолізу бутилового естеру 2-(2R-9-оксоакридин-10(9H)-іл)етанової кислоти (БЕАЕК) можна представити у вигляді:

$$V = k \cdot [\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_2] \cdot [\text{БЕАЕК}], \quad (1)$$

де V – швидкість реакції другого порядку (моль·л⁻¹·с⁻¹); k – константа реакції другого порядку (л·моль·с⁻¹); $[\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_2]$ – концентрація гідразин-гідрату (моль·л⁻¹); $[\text{БЕАЕК}]$ – концентрація бутилового естеру 2-(2R-9-оксоакридин-10(9H)-іл)етанової кислоти (моль·л⁻¹).

Підвищення температури від 298 К до 343 К призводить до збільшення константи швидкості реакції, однак подальше підвищення температури процесу до 373 К призводить до зменшення виходу продукту, що пов'язано з розкладанням вихідного бутилового естеру 2-(2R-9-оксоакридин-10(9H)-іл)етанової кислоти, мабуть, за рахунок нестійкого N-зв'язку карбоксильної групи з молекулою акридин-9(10H)-она. На підставі кінетичних досліджень можна зробити деякі висновки щодо механізму рідкофазного гідразінолізу бутилових естерів 2-(2R-9-оксоакридин-10(9H)-іл)етанових кислот (схема 1): при взаємодії естеру з розчином гідразин-гідрату переважаючою реакцією є, можливо, приєднання до атому Карбону карбонільної групи залишку бідентантного нуклеофільного агента гідразину з утворенням проміжного продукту [8; 9], в якому потім синхронно утворюється зв'язок C-N та розривається зв'язок C-O з перетворенням в 2-(2R-9-оксоакридин-10(9H)-іл)ацетогідрозид.



Scheme 1. Reaction mechanism of liquid-phase hydrazinolysis of butyl 2-(2R-9-oxoacridine-10(9H)-yl)acetates

Схема 1. Механізм реакції рідкофазного гідразінолізу бутилового естеру 2-(2R-9-оксоакридин-10(9H)-іл)етанової кислоти

Експериментальна частина

Загальні положення. Вихідні реагенти для синтезу були придбані у Sigma (Aldrich). Точки плавлення визначали методом плавлення у капілярі [19]. Контроль за індивідуальністю сполук здійснювався методом ТШХ на пластинці Silufol UV-254 у системі елюентів: толуен-етанол-ацетон (10 : 3 : 2). У якості проявника використовували УФ-лампу.

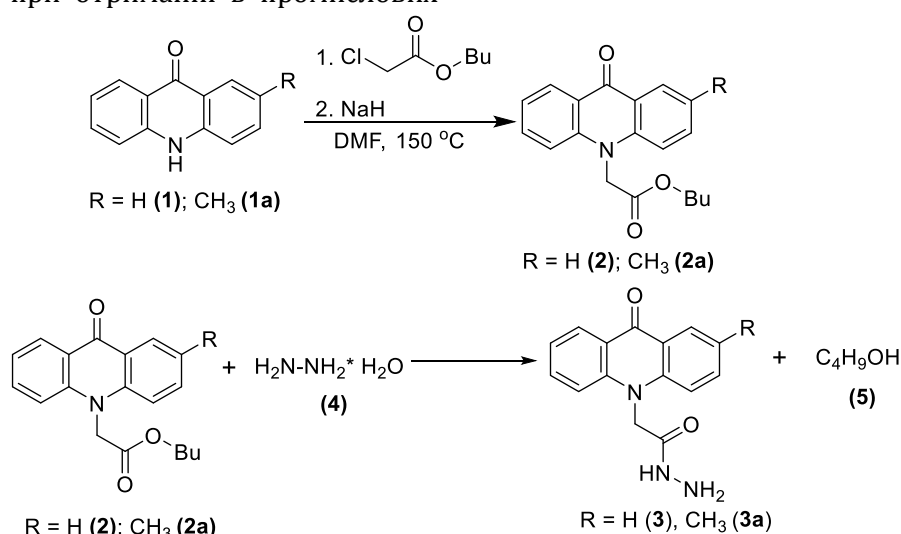
Елементний склад нових сполук встановлено на елементному аналізаторі ELEMENTAR vario EL cube (стандарт – сульфаніламід). ІЧ-спектри знімали на спектрофотометрі Bruker Alpha в області 7500–400 см⁻¹ в таблетках KBr. Спектри ¹H та ¹³C ЯМР записано на приладі «Bruker AC-400» (400 МГц) у ДМСО-d₆, внутрішній стандарт – ТМС. Хромато-мас-спектри знято на високоефективному-рідинному хроматографічному модулі приладу Agilent

1260 Infinity HPLC System та діодно-матричному детекторі з протонною іонізацією.

Синтез 2-(2R-9-оксоакридин-10(9H)-іл)ацетогідразидів. Бутилові естери 2-заміщених 2-(9-оксоакридин-10(9H)-іл)етанових кислот (**2**, **2a**) отримували алкілуванням відповідних акридин-9(10H)-онів (**1**, **1a**) бутил хлороацетатом в ДМФА при 130°C в присутності натрій гідриду (Схема 2) [9; 20]. Вибір бутилових естерів в якості вихідних сполук в синтезі гідразидів пояснюється тим фактом, що бутиловий естер 2-(2R-9-оксоакридин-10(9H)-іл)етанових кислот (**2**, **2a**) використовується як напівпродукт при отриманні в промислових

масштабах таких широко відомих комерційних противірусних препаратів як «Циклоферон®» і «Неовір®».

Тому для синтезу гідразидів (**3**, **3a**) нами були використані бутилові естери 2-(2R-9-оксоакридин-10(9H)-іл)етанових кислот (**2**, **2a**). У термостатованому при 298 К та 343 К скляному реакторі об'ємом 250 см³, забезпеченому механічною мішалкою, термометром і зворотним холодильником, розчиняли 1.0506 г (0.0034 моль) бутил 2-(2R-9-оксоакридин-10(9H)-іл)етаноату в 50 мл н-бутанола. Після розчинення естеру додавали 0.1768 г (0.0034 моль, C₀=0.068 моль/л) гідразин-гідрату.



Scheme 2. Synthesis of 2-(2R-9-oxoacridin-10(9H)-yl)acetohydrazides

Схема 2. Синтез 2-(2R-9-оксоакридин-10(9H)-іл)ацетогідразидів

2-(9-оксоакридин-10(9H)-іл)ацетогідразид (3). Вихід 90 %. Жовтий кристалічний порошок, т. пл. 305–307°C (ДМФА). ¹H ЯМР-спектр (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м.ч. (J, Гц): 4.38 (2H²¹, с, NH₂), 5.09 (2H¹⁵, с, CH₂); 7.35 (2H, д.д., H^{13,9}, J=8.0, 7.4), 7.63 (2H, д., H^{11,7}, J=8.8), 7.8 (2H, д.д., H^{12,8}, J=8.8, 7.4), 8.35 (2H, д., H^{14,10}, J=8.0), 9.58 (1H²⁰, с., NH). ¹³C ЯМР-спектр (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м.ч.: 61.7 (C¹⁵), 116.1 (C¹¹_{ар.}), 116.3 (C⁷_{ар.}), 121.0 (C¹³_{ар.}), 121.4 (C⁹_{ар.}), 121.8 (C³_{ар.}), 122.1 (C⁵_{ар.}), 126.9 (C¹⁴_{ар.}), 127.1 (C¹⁰_{ар.}), 134.3 (C¹²_{ар.}), 134.6 (C⁸_{ар.}), 142.6 (C²_{ар.}), 143.0 (C⁶_{ар.}), 169.0 (C¹⁶=O), 177.1 (C⁴=O). ІЧ-спектр (таблетка KBr), ν, см⁻¹: 1615 (C⁹=O); 1651 (C²=O), 3254 (NH-NH₂). R_f = 0.67. Мас-спектр (EI, 70 eV), m/z [M+H]⁺: 268. Знайдено, %: C 67.2; H 4.5; N 15.3. C₁₅H₁₃N₃O₂. Розраховано, %: C 67.4; H 4.9; N 15.7.

2-(2-метил-9-оксоакридин-10(9H)-іл)ацетогідразид (3a). Вихід 92 %. Жовтий кристалічний порошок, T_{пл} 309–311°C (ДМФА).

¹H ЯМР-спектр (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м.ч. (J, Гц): 2.47(3H¹⁹, с, CH₃), 4.12 (2H²¹, с, NH₂), 5.12 (2H¹⁵, с, CH₂); 7.32 (3H, д.д., H^{11,13,7}, J=8.0), 7.58 (2H, д.д., H^{12,8}, J=8.8), 8.32 (2H, д., H^{14,10}, J=8.0), 9.55 (1H²⁰, с., NH). ¹³C ЯМР-спектр (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м.ч.: 21.3 (C¹⁹), 62.6 (C¹⁵), 115.9 (C¹¹_{ар.}), 116.2 (C⁷_{ар.}), 121.5 (C¹³_{ар.}), 121.6 (C⁵_{ар.}), 121.7 (C³_{ар.}), 124.6 (C¹⁰_{ар.}), 126.5 (C¹⁴_{ар.}), 130.8 (C⁹_{ар.}), 133.3 (C⁸_{ар.}), 133.6 (C¹²_{ар.}), 141.4 (C⁶_{ар.}), 144.4 (C²_{ар.}), 170.3 (C¹⁶=O), 175.7 (C⁴=O). ІЧ-спектр (таблетка KBr), ν, см⁻¹: 1590 (C⁹=O); 1631 (C²=O), 3250 (NH-NH₂). R_f = 0.69. Мас-спектр (EI, 70 eV), m/z [M+H]⁺: 282. Знайдено, %: C 68.1; H 5.2; N 14.8. C₁₆H₁₅N₃O₂. Розраховано, %: C 68.3; H 5.3; N 14.9.

Хімічні методи дослідження. Через 4, 10, 14, 18, 24, 32, 52, 64, 76 хвилин відбирали з реакційного середовища проби і аналізували гідразин-гідрат об'ємним йодометричним методом згідно з ГОСТ 19503-88 [17].

Вивчення впливу температури на хід процесу проводили в інтервалі 298–343 К.

Квантово-хімічні методи дослідження. Всі розрахунки виконували за допомогою програми візуалізації молекулярної ланки Avogadro 1.90.0 Released (Free, Open Source) [21] та програмного пакета GAMESS (Free, Open Source) [22]. Геометрії основного стану були повністю оптимізовані з використанням метода функціонала густини DFT у версії V3LYP [23], застосовуючи базис 6-31G(d,p) [24] базисних множин без обмежень симетрії та без використання критеріїв збіжності за замовчуванням. Після оптимізації геометрії слідували частотні та термодинамічні обчислення (Hessian) з використанням RHF/6-31G(d,p). Отже, стаціонарні структури підтверджені перевіркою з використанням того самого методу і встановленого базису, який використовувався для оптимізації геометрії. Показано, що всі основні стани мають лише реальні частоти, а всі перехідні стани мають лише одну уявну частоту. Наближення рівнянь поляризованого континууму (PSCM) [25] було використано у газовій фазі.

Висновки

Отримані результати дозволяють встановити, що підвищення температури від 298 К до 343 К призводить до збільшення константи швидкості реакції, однак подальше підвищення температури процесу до 373 К призводить до зменшення виходу продукту, що пов'язано з розкладанням вихідного бутилового естеру. Значення термодинамічних характеристик реакцій, отриманих в результаті теоретичних розрахунків дуже наближені до експериментальних, що дає змогу розраховувати кінетику органічних реакцій за допомогою програми GAMESS. Розбіжність пов'язана з неможливістю застосування рівнянь поляризованого континууму (PSCM) для розгляду впливу розчинника бутанола в сольватаційній моделі. Досліджено, що наявність метильного радикалу в гетероциклічному кільці прискорює реакцію в 2–3 рази, що пов'язано з просторовими особливостями сполуки та енергетичною стабілізацією розірваного ароматичного акридин-9(10H)-ового кільця.

Бібліографічні посилання

- [1] Alkaloids of *Acronychia Baueri* Schott I. Isolation of the alkaloids and a study of the antitumor and other biological properties of acronycine / G. H. Svoboda, G. A. Poore, P. J. Simpson, G. B. Boder // *Journal of pharmaceutical sciences.* – 1966. – Vol. 55, N 8. – P. 758–768.
- [2] Chemico-enzymatic synthesis of a new fluorescent-labeled DNA by PCR with a thymidine nucleotide analogue bearing an acridone derivative / A. Shoji, T. Hasegawa, M. Kuwahara [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2007. – Vol. 17, N 3. – P. 776–779.
- [3] Synthesis, anti-inflammatory and anticancer activity evaluation of some novel acridine derivatives / S. M. Sondhi, J. Singh, R. Rani [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 45, N 2. – P. 555–563.
- [4] Acridone suppresses the proliferation of human breast cancer cells in vitro via ATP-binding cassette subfamily G member 2 / L. Xu, S. Li, Z. Liang, [et al.] // *Oncology Letters.* – 2017. – Vol. 15. – P. 2651–2654.
- [5] Synthesis of novel amides based on acridone scaffold with interesting antineoplastic activity / A. A. Mahajan, R. A. Rane, A. A. Amritkar [et al.] // *Anticancer. Agents Med. Chem.* – 2015. – Vol. 15, N 5. – P. 555–564.
- [6] Карпенко, Ю. В. Синтез гетериллохідних 2,5-дизаміщених 1,3,4-оксадіазолів / Ю. В. Карпенко, Л. О. Омелянчик // *Журнал органічної та фармацевтичної хімії.* – 2017. – Т. 15, N 4. – С. 21–32.
- [7] Hepatitis C virus in vitro replication is efficiently inhibited by acridone Fac4 / G. R. F. Campos, C. Bittar, A. C. G. Jardim [et al.] // *J. Gen. Virol.* – 2017. – Vol. 98, N 7. – P. 1693–1701.
- [8] Омелянчик Л. А. Синтез, свойства и биологическая активность N- и S-замещенных акридина, хинолина, пиридина : дисс. ... доктора фармацевт. наук : 15.00.02 / Омелянчик Людмила Александровна. – Запоріжжя, 1991. – 367 с.
- [9] Synthesis and antimicrobial activity of some acridone derivatives bearing 1,3,4-oxadiazole moiety / T. N. Kudryavtseva, P. I. Sysoev, S. V. Popkov [et al.] // *Russ. Chem. Bull.* – 2015. – Vol. 64, N 6. – P. 1341–1344.
- [10] Gensicka-Kowalewska, M. Recent developments in the synthesis and biological activity of acridine/acridone analogues / M. Gensicka-Kowalewska, G. Cholewiński, K. Dzierzbicka // *RSC Adv.* – 2017. – Vol. 7, N 26. – P. 15776–15804.
- [11] Китаев, Ю. П. Гидразоны / Ю. П. Китаев, Б. И. Бузыкин. – М. : Наука, 1974. – 405 с.
- [12] Acid hydrazides, potent reagents for synthesis of Oxygen-, Nitrogen-, and/or Sulfur- containing heterocyclic rings / P. Majumdar, A. Pati, M. Patra [et al.] // *Chem. Rev. (Washington, DC, U.S.).* – 2014. – Vol. 114, N 5. – P. 2942–2977.
- [13] Synthetic Approaches and Pharmacological Activity of 1,3,4-Oxadiazoles: A Review of the Literature from 2000–2012 / C. S. Oliveira, B. F. Lira, J. M. Barbosa-Filho [et al.] // *Molecules.* – 2012. – Vol. 17, N 9. – P. 10192–10231.
- [14] Synthesis and Properties of Novel Biologically Interesting Polycyclic 1,3,4-Oxadiazoles Containing Acridine/Acridone Moiety / Z. Fröhlichová, J. Tomaščíková, I. Imrich [et al.] // *Heterocycles.* – 2009. – Vol. 77, N 2. – P. 1019–1035.
- [15] Бартон, Д. Общая органическая химия / Д. Бартон, У.Д. Оллис. – Том 8. Азотсодержащие гетероциклы. – М.: Химия, 1985. – 752 с.

- [16] Novel Carbohydrazide and Hydrazone Biomarkers Based on 9-Substituted Acridine and Anthracene Fluorogens / Z. Bedlovičová, J. Imrich, P. Kristian [et al.] // *Heterocycles*. – 2010. – Vol. 80, N 2. – P. 1047–1066.
- [17] ГОСТ 19503-88. Государственный стандарт СССР гидразин-гидрат технический. – Введ. 1988-05-11. – М.: ИПК Издательство стандартов, 1988. – 19 с.
- [18] Яцимирский, К. Б. Кинетические методы анализа / К. Б. Яцимирский. – М.: Химия, 1967. – 200 с.
- [19] Arthur, E. L. *Technique of organic chemistry* / E. L. Arthur, J. C. Weissberger. – New York : Interscience, 1971. – 105 p.
- [20] Сысоев, П. И. Синтез гетероциклических соединений на основе производных акридонуксусной кислоты : дис. ... канд. хим. наук : 02.00.03 / Сысоев Павел Ильич. – Москва, 2015. – 140 с.
- [21] Avogadro: An advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform / D. H. Marcus, E. C. Donald, C. L. David [et al.] // *J. Cheminf.* – 2012. – Vol. 4. – P. 1–17.
- [22] Gordon, M. S. Chapter 41 – Advances in electronic structure theory: GAMESS a decade later / M. S. Gordon, M. W. Schmidt // *Theory Appl. Comput. Chem.: First Forty Years*. – 2005. – P. 1167–1189.
- [23] Tirado-Rives, J. Performance of B3LYP Density Functional Methods for a Large Set of Organic Molecules / J. Tirado-Rives, W. L. Jorgensen // *J. Chem. Theory Comput.* – 2008. – Vol. 4, N 2. – P. 297–306.
- [24] Bloino, J. Aiming at an accurate prediction of vibrational and electronic spectra for medium-to-large molecules: An overview / J. Bloino, A. Baiardi, M. Biczysko // *Int. J. Quantum Chem.* – 2016. – Vol. 116, N 21. – P. 1543–1574.
- [25] Caricato, M. Exploring Potential Energy Surfaces of Electronic Excited States in Solution with the EOM-CCSD-PCM Method / M. Caricato // *Journal of Chemical Theory and Computation*. – 2012. – Vol. 8, N 12. – P. 5081–5091.
- [6] Karpenko, Y. V., Omelyanchik, L. O. (2017). [Synthesis of heteryl derivatives of 2,5-disubstituted 1,3,4-okasadiazole]. *Zh. Org. Farm. Khim.*, 15(4), 21–32. (in Russian). <https://doi.org/10.24959/ophcj.17.917>
- [7] Campos, G. R. F.; Bittar, C.; Jardim, A. C. G.; Shimizu, J. F.; Batista, M. N.; Paganini, E. R.; Assis, L. R.; Bartlett, C.; Harris, M.; Bolzani, V. S.; Regasini, L. O.; Rahal, P. J. (2017). Hepatitis C virus in vitro replication is efficiently inhibited by acridone Fac4. *J. Gen. Virol.*, 98(7), 1693–1701. <http://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jgv/10.1099/jgv.0.000808>
- [8] Omel'yanchyk, L. A. (1991). [*Sintez, svoystva i biologicheskaya aktivnost N- i S-zameshchennykh akridina, khinolina, piridina*] (Unpublished habil. doctoral dissertation). Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine (in Russian).
- [9] Kudryavtseva, T. N., Sysoev, P. I., Popkov, S. V., Nazarov, G. V., Klimova, L. G. (2015). Synthesis and antimicrobial activity of some acridone derivatives bearing 1,3,4-oxadiazole moiety. *Russ. Chem. Bull.*, 64(6), 1341–1344. <https://doi.org/10.1007/s11172-015-1015-2>
- [10] Gensicka-Kowalewska, M., Cholewiński, G., Dzierzbicka, K. (2017). Recent developments in the synthesis and biological activity of acridine/acridone analogues. *RSC Adv.*, 7(26), 15776–15804.
- [11] Kytaev, Yu. P., Buzykyn, B. I. (1974). [*Hydrazony*]. Moscow, USSR: Nauka (in Russian).
- [12] Majumdar, P., Pati, A., Patra, M., Behera, R. K., Behera, A. K. (2014). Acid hydrazides, potent reagents for synthesis of Oxygen-, Nitrogen-, and/or Sulfur-containing heterocyclic rings. *Chem. Rev. (Washington, DC, U. S.)*, 114(5), 2942–2977. <https://doi.org/10.1021/cr300122t>
- [13] Oliveira, C. S., Lira, B. F., Barbosa-Filho, J. M., Lorenzo, J. G. F., Athayde-Filho, P. F. (2012). Synthetic Approaches and Pharmacological Activity of 1,3,4-Oxadiazoles: A Review of the Literature from 2000–2012. *Molecules*, 17(9), 10192–10231. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules170910192>
- [14] Fröhlichová, Z., Tomaščíková, J., Imrich, I., Kristian, P., Danihel, I., Böhm, S., Sabolová, D., Kožurková, M., Klika, K. D. (2009). Synthesis and Properties of Novel Biologically Interesting Polycyclic 1,3,4-Oxadiazoles Containing Acridine/Acridone Moieties. *Heterocycles*, 77(2), 1019–1035. [http://dx.doi.org/10.3987/COM-08-S\(F\)80](http://dx.doi.org/10.3987/COM-08-S(F)80)
- [15] Barton, D., Olisa, U. D. (1985). [*Total organic chemistry (Volume 8. Nitrogen-containing heterocycles)*] Moscow, USSR: Khimiya (in Russian).
- [16] Bedlovičová, Z., Imrich, J., Kristian, P., Danihel, I., Böhm, S., Sabolová, D., Kožurková, M., Paulíková, H., Klika, K. D. (2010). Novel Carbohydrazide and Hydrazone Biomarkers Based on 9-Substituted Acridine and Anthracene Fluorogens. *Heterocycles*, 80(2), 1047–1066. [http://dx.doi.org/10.3987/COM-09-S\(S\)83](http://dx.doi.org/10.3987/COM-09-S(S)83)
- [17] Euro-Asian Council for Standardization, Metrology and Certification. (1988). [*Gosudarstvennyy standart SSSR gidrazin-gidrat tekhnicheskij*]. (GOST 19503-88). Moscow, USSR: Izdatelstvo standartov (in Russian).
- [18] Yatsymyrskyy, K. B. (1967). [*Kineticheskie metody analiza*]. Moscow, USSR: Khimiya (in Russian).
- [19] Arthur, E. L., Weissberger, J. C. (1971). *Technique of organic chemistry*. New York, Interscience.
- [20] Sysoev, P. I. (2015). [*Sintez geterotsiklicheskikh soedineniy na osnove proizvodnykh akridonuksusnoy kisloty*] (Unpublished habil. PhD dissertation). Kursk State University, Kursk, Russian (in Russian).

References

- [1] Svoboda, G. H., Poore, G. A., Simpson, P. J., Boder, G. B. (1966). Alkaloids of Acronychia Baueri Schott I. Isolation of the alkaloids and a study of the antitumor and other biological properties of acronycine. *Journal of pharmaceutical sciences*, 55(8), 758–768.
- [2] Shoji, A., Hasegawa, T., Kuwahara, M., Ozaki, H., Sawai, H. (2007). Chemico-enzymatic synthesis of a new fluorescent-labeled DNA by PCR with a thymidine nucleotide analogue bearing an acridone derivative. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 17(3), 776–779. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2006.10.072>
- [3] Sondhi, S. M., Singh, J., Rani, R., Gupta, P. P., Agrawal, S. K., Saxena, A. K. (2010). Synthesis, anti-inflammatory and anticancer activity evaluation of some novel acridine derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, 45(2), 555–563. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.10.042>
- [4] Xu, L., Li, S., Liang, Z., Lin, H., Fu, R. (2017). Acridone suppresses the proliferation of human breast cancer cells in vitro via ATP-binding cassette subfamily G member 2. *Oncology Letters*, 15, 2651–2654. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.7583>
- [5] Mahajan, A. A., Rane, R. A., Amritkar, A. A., Naphade, S. S., Miniyaar, P. B., Bangalore, P. K., Karpoomath, R. (2015). Synthesis of novel amides based on acridone scaffold with interesting antineoplastic activity. *Anticancer. Agents Med. Chem.*, 15(5), 555–564. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25469511>

- [21] Marcus, D. H., Donald, E C., David, C. L., Vandermeersch, T., Zurek, E., Hutchison, G. R. (2012). Avogadro: An advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform. *J. Cheminf.*, 4, 1–17. <https://doi.org/10.1186/1758-2946-4-17>
- [22] Gordon, M. S., Schmidt, M. W. (2005). Chapter 41 – Advances in electronic structure theory: GAMESS a decade later. *Theory Appl. Comput. Chem.: First Forty Years*, 1167–1189. <https://doi.org/10.1016/B978-044451719-7/50084-6>
- [23] Tirado-Rives, J., Jorgensen W. L. (2008). Performance of B3LYP Density Functional Methods for a Large Set of Organic Molecules. *J. Chem. Theory Comput.*, 4(2), 297–306. <http://dx.doi.org/10.1021/ct700248k>
- [24] Bloino, J., Baiardi, A., Biczysko, M. (2016). Aiming at an accurate prediction of vibrational and electronic spectra for medium-to-large molecules: An overview. *Int. J. Quantum Chem.*, 116(21), 1543–1574. <http://dx.doi.org/10.1002/qua.25188>
- [25] Caricato, M. (2012). Exploring Potential Energy Surfaces of Electronic Excited States in Solution with the EOM-CCSD-PCM Method. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 8(12), 5081–5091. <http://dx.doi.org/10.1021/ct300382a>