

УДК 54.057:547.854.1

https://doi.org/10.33619/2414-2948/50/01

N-АЦИЛИРОВАНИЕ АМИДА ФЕНИЛУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ - СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ ТЕРМОДИНАМИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК РЕАКЦИИ

- ©**Аненко Д. С.**, ORCID: 0000-0003-0566-1134, SPIN-код 8978-7534, Пятигорский медико-фармацевтический институт, г. Пятигорск, Россия, anenko@gmail.com
- ©**Кодониди И. П.**, ORCID: 0000-0003-1333-3472, д-р фармацевт. наук, Пятигорский медико-фармацевтический институт, г. Пятигорск, Россия, kodonidiip@mail.ru
- ©**Глушко А. А.**, ORCID: 0000-0001-7465-5657, канд. фармацевт. наук, Пятигорский медико-фармацевтический институт, г. Пятигорск, Россия, alexander.glushko@lcmmp.ru
- ©**Чиряпкин А. С.**, ORCID: 0000-0001-8207-2953, Пятигорский медико-фармацевтический институт, г. Пятигорск, Россия, alexey.chiriapkin@yandex.ru
- ©**Смирнова Л. П.**, ORCID: 0000-0002-1151-925X, канд. хим. наук, Пятигорский медико-фармацевтический институт, г. Пятигорск, Россия, LPSmirnova1@yandex.ru
- ©**Ивченко А. В.**, ORCID: 0000-0002-9339-498X, канд. фармацевт. наук, Пятигорский медико-фармацевтический институт, г. Пятигорск, Россия, a.v.ivchenko@pmedpharm.ru

N-ACYLATION OF PHENYLACETIC ACID AMIDE - SYNTHESIS AND STUDY OF THERMODYNAMIC REACTION CHARACTERISTICS

- ©**Anenko D.**, ORCID: 0000-0003-0566-1134, SPIN-code: 8978-7534, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, Pyatigorsk, Russia, anenko@gmail.com
- ©**Kodonidi I.**, ORCID: 0000-0003-1333-3472, Dr. habil., Pyatigorsk Medical-Pharmaceutical Institute, Pyatigorsk, Russia, kodonidiip@mail.ru
- ©**Glushko A.**, ORCID: 0000-0001-7465-5657, Ph.D., Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, Pyatigorsk, Russia, alexander.glushko@lcmmp.ru
- ©**Chiriapkin A.**, ORCID: 0000-0001-8207-2953, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, Pyatigorsk, Russia, alexey.chiriapkin@yandex.ru
- ©**Smirnova L.**, ORCID: 0000-0002-1151-925X, Ph.D., Pyatigorsk Medical-Pharmaceutical Institute, Pyatigorsk, Russia, LPSmirnova1@yandex.ru
- ©**Ivchenko A.**, ORCID: 0000-0002-9339-498X, Ph.D., Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, Pyatigorsk, Russia, a.v.ivchenko@pmedpharm.ru

Аннотация. Целью настоящего исследования является синтез N-ацелированных производных амида фенилуксусной кислоты и изучение корреляции между выходами продуктов и природой ацилирующего агента. Реакцию осуществляли в кислой среде, добавляя к субстанции ангидриды кислот, различающиеся длиной и разветвленностью углеродной цепи. Полученные продукты представляют значительный интерес и как биологически активные соединения и как исходные вещества для получения производных пиримидин-4(1)-она.

Abstract. The aim of this study is the synthesis of N-acylated derivatives of phenylacetic acid amide and the investigation of the correlation between product yields and the nature of the acylating agent. The reaction was carried out in an acidic environment, adding acid anhydrides to the substance, which differ in the length and branching of the carbon chain. The resulting products are of considerable interest both as biologically active compounds and as starting materials for the preparation of pyrimidin-4(1)-one derivatives.

Ключевые слова: амид фенилуксусной кислоты, N-ацилирование, термодинамические расчеты.

Keywords: phenylacetic acid amide, N-acylation, thermodynamic computations.

Введение

Известны 4-оксопиримидины, обладающие такими видами биологической активности, как церебропротекторная, противовоспалительная, актопротекторная, антиоксидантная, эндотелиопротекторная, антигипоксическая, антибактериальная [1–3]. Такой широкий спектр действия объясняет целесообразность синтеза сульфаниламидных производных 4-оксопиримидина, имеющих различные алкильные заместители в положениях 2 и 6 гетероцикла. Исходными веществами являются нециклические предшественники N-ацил- β -кетоамиды [4], которые получают из N-ацилированных производных фенилацетамида.

Материал и методы исследования

Синтетическая часть. Общая методика синтеза N-ацилированных производных амида фенилуксусной кислоты.

Амид фенилуксусной кислоты растворяли в двукратном количестве соответствующего ангидрида, добавляли в качестве катализатора концентрированную серную кислоту и нагревали в течение 1,5–2,0 часов при температуре 70–80 °С. После охлаждения реакционной среды отфильтровывали выпавшие кристаллы и очищали перекристаллизацией из смеси бензола и петролейного эфира. Полученные соединения представляют собой белые или белые с желтоватым оттенком кристаллические вещества.

Расчетная часть. Трехмерные структуры всех веществ, которые участвуют в реакции N-ацилирования амида фенилуксусной кислоты, строились в программе HyperChem 8.0.8. Оптимизация их геометрии проводили полуэмпирическим методом AM1. Далее осуществляли оптимизацию пространственной структуры соединений неограниченным методом Хартри–Фока в базисе 3-21G*. Затем с целью определения термодинамических свойств молекул, вступающих в химические взаимодействия, был использован метод теории функционала плотности $ub3lyp$ с базисными наборами 6-311G**. Колебательный анализ изучаемых соединений проводился в программе Orca.

Из полученных результатов компьютерного моделирования термодинамических характеристик веществ были выделены значения энтальпии H и энтропии S . Результирующий расчет энтальпии и энтропии для моделируемых реакций осуществлялся по следующим формулам соответственно: $\Delta H = \sum \Delta H_f \text{ прод} - \sum \Delta H_f \text{ исх}$, $\Delta S = \sum \Delta f \text{ прод} - \sum \Delta f \text{ исх}$.

С целью объяснения выходов продуктов реакции нами был осуществлен расчет энергии Гиббса, позволяющий косвенно судить об активности исследуемых ангидридов в реакции N-ацилирования фенилацетамида. Вычисления проводились при температуре 273 °К. Расчет значения изменения энергии Гиббса производился по следующей формуле $\Delta G = \Delta H - \Delta S \cdot T$.

Результаты и обсуждение

Синтез осуществляли взаимодействием фенилацетамида с различными по длине и разветвленности углеродной цепи ангидридами (Рисунок). Затем определяли термодинамические и стерические факторы, влияющие на выходы продуктов реакции, для чего вычисляли термодинамические характеристики исследуемого процесса.

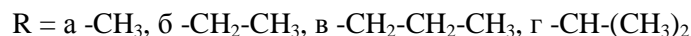
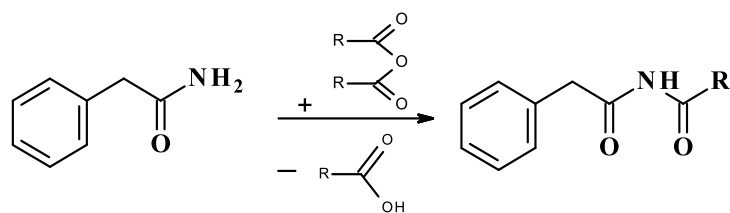


Рисунок. Схема синтеза N-ацилированных производных амида фенилуксусной кислоты.

Результаты вычисления значений энтропии, энтальпии и энергии Гиббса, а также выходы полученных продуктов реакции представлены в Таблице.

Таблица.
 ЗНАЧЕНИЯ ЭНТАЛЬПИЙ, ЭНТРОПИЙ И ЭНЕРГИИ ГИББСА МОДЕЛИРУЕМЫХ РЕАКЦИЙ И ВЫХОДОВ СООТВЕТСТВУЮЩИХ ПРОДУКТОВ

№	ΔH , кДж/моль	ΔS , кДж/моль *K	ΔG , кДж/моль	Выход, %
а	-15,1964	-0,0069	-13,3127	87
б	-7,7737	-0,0057	-6,2176	84
в	-5,6505	-0,0016	-5,2137	80
г	-2,1379	-0,0035	-1,1824	66

Для всех моделируемых реакций значение энергии Гиббса меньше 0. Следует отметить, что из полученных значений ΔG следует, что энергия Гиббса возрастает в зависимости от используемого ацилирующего реагента. Наиболее термодинамически выгодна реакция получения N-ацильного производного амида фенилуксусной кислоты при использовании уксусного, а наименее выгодна с изомасляным ангидридом.

Вычисленные значения энтропии, энтальпии, энергии Гиббса согласуются с экспериментально полученным выходом целевых соединений. Замещение атома водорода амидной группы на ацильные заместители протекает менее энергетически выгодно по мере увеличения углеродной цепочки вводимого радикала. От степени электрофильности атома углерода карбонильной группы зависит активность ацилирующего агента — чем она больше, тем выше ацилирующая способность. Снижение электрофильных свойств ацильных заместителей по мере удлинения их углеводородной цепи связано с уменьшением положительного эффективного заряда на атоме углерода карбонильной группы из-за возрастающего положительного индуктивного эффекта алкильных групп, что влечет уменьшение ацилирующей активности. Резкое уменьшение выхода продукта с изопропионильной группой объясняется экранирующим эффектом этого объемного заместителя.

Выводы

С целью получения N-ацилированных производных 2-фенилацетамида как потенциально возможных биологически активных соединений нами были осуществлены их синтезы и термодинамические расчеты реакции N-ацилирования. Результаты этих расчетов в определенной мере позволяют объяснить связь реакционной способности исходных ангидридов с выходами целевых продуктов.

Список литературы:

1. Gupta J. K., Chaudhary A., Dudhe R., Varuna K., Sharma P. K., Verma P. K. A review on the synthesis and therapeutic potential of pyrimidine derivatives // International Journal of

Pharmaceutical Sciences and Research. 2010. V. 1. №5. P. 34-49.
[https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.1\(5\).34-49](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.1(5).34-49)

2. Оганесян Э. Т., Кодониди И. П., Рябухин Ю. И., Ивашев М. Н., Гутенева Г. С., Арлт А. В., Огурцов Ю. А., Магонов М. М. Производное 4-оксо-1,4-дигидропиримидина, обладающее антигипоксической церебропротекторной и иммунотропной активностью: пат. 2179974 Рос. Федерации: МКИ А 61 К 31/505,7 С 07 D 239/36 (РФ) №2000105253/04; заявл. 02.03.2000; опубл. 27.04.2002. 10 с.

3. Кодониди И. П., Лысенко Т. А. Влияние новых производных 4-оксо-1,4-дигидропиримидина на выживаемость белых крыс при циркуляторной гипоксии // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: материалы межрегион. конф. по фармации и фармакологии. Пятигорск: ГФА, 2003. С. 332-333.

4. Кодониди И. П. и др. Взаимодействие N-ацетил-β-кетоамидов с ГАМК и глицилглицином // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. Пятигорск: ГФА, 2010. Вып. 65. С. 329-448.

References:

1. Gupta, J. K., Chaudhary, A., Dudhe, R., Varuna, K., Sharma, P. K., & Verma, P. K. (2010). A review on the synthesis and therapeutic potential of pyrimidine derivatives. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 1(5), 34-49. [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.1\(5\).34-49](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.1(5).34-49)

2. Oganesyanyan, E. T., Kodonidi, I. P., Ryabukhin, Yu. I., Ivashchev, M. N., Guteneva, G. S., Arlt, A. V., Ogurtsov, Yu. A., & Magonov, M. M. (27.04.2002). Derivative of 4-oxo-1, 4-dihydropyrimidine eliciting antihypoxic, cerebroprotective and immunotropic activity: Patent 2179974 Russian Federation: IPCI A 61 K 31/505, 7 S 07 D 239/36 No. 2000105253/04; declared 02.03.2000; 10. (in Russian).

3. Kodonidi, I. P., & Lysenko, T. A. (2003). Influence of new derivatives of 4-oxo-1,4-dihydropyrimidine on survival of white rats in the circulatory hypoxia. *Development, research and marketing of new pharmaceutical products: materials of the interregional conference on pharmacy and pharmacology (2003. No. 58 Pyatigorsk)*. Pyatigorsk, GFA, 332-333. (in Russian).

4. Kodonidi, I. P., & al. (2010). Interaction of N-acetyl-β-ketoamides with GABA and glycyglycine. *Development, research and marketing of new pharmaceutical products: collection of scientific papers. Pyatigorsk*, 65, 329-448. (in Russian).

Работа поступила
в редакцию 20.12.2019 г.

Принята к публикации
24.12.2019 г.

Ссылка для цитирования:

Аненко Д. С., Кодониди И. П., Глушко А. А., Чиряпкин А. С., Смирнова Л. П., Ивченко А. В. N-ацилирование амида фенилуксусной кислоты - синтез и изучение термодинамических характеристик реакции // Бюллетень науки и практики. 2020. Т. 6. №1. С. 10-13. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/50/01>

Cite as (APA):

Anenko, D., Kodonidi, I., Glushko, A., Chiriapkin, A., Smirnova, L., & Ivchenko, A. (2019). N-acylation of Phenylacetic Acid Amide - Synthesis and Study of Thermodynamic Reaction Characteristics. *Bulletin of Science and Practice*, 6(1), 10-13. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/50/01> (in Russian).