

Реакц. способн.
орг. соед., т. 20, УДК 531.1:547.835+546.33:661,721.4
вып. I(69), 1983

РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ 9-ХЛОРАКРИДИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ

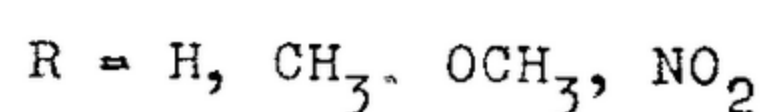
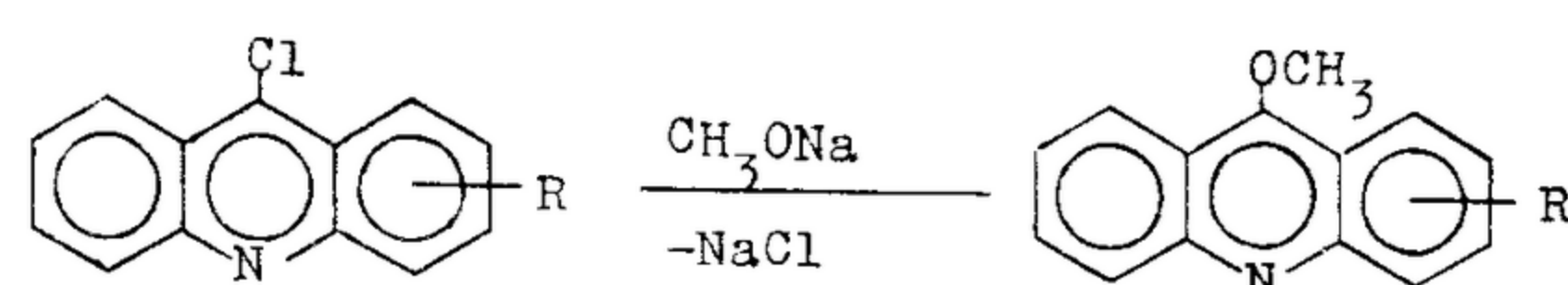
А.Н.Гайдукевич, В.П.Черных, В.И.Макурина, А.А.Клавченко

Харьковский государственный фармацевтический институт

Поступило 7 февраля 1983 г.

Исследована кинетика реакции 9-хлоракридинов с метанолятом натрия в абсолютном метаноле в интервале температур 328-346 К, рассчитаны константы скоростей реакции и энергии активации. Потенциометрическим методом определены pK_a основной ионизации 9-хлоракридинов в 60%-ном водном диоксиде при 298 К. Показано, что реакционная способность хлора в положении 9 в реакции его нуклеофильного замещения метанолятом натрия зависит от электронной природы заместителей в молекуле 9-хлоракридинов, а также от основности последних. Проведена корреляция логарифмов констант скоростей, энергий активации и величин pK_a с постоянными заместителей. Установлено, что исследуемая реакционная серия является изокинетической.

9-хлоракридины широко используются при получении ряда лекарственных препаратов, новых биологически активных соединений¹⁻³, а также в качестве аналитических реагентов⁴. Для выбора оптимальных условий синтеза на их основе перспективных в биологическом отношении производных 9-аминоакридина, а также сравнительной оценки 9-хлоракридинов, как аналитических реагентов, изучено влияние заместителей в их молекуле на реакционную способность хлора в положении 9. Для решения этого вопроса использована реакция нуклеофильного замещения его метанолятом натрия в абсолютном метаноле:



Выделяющийся в результате реакции хлорид-ион определяли по методу Фольгарда⁵. Выбор метанолята натрия в качестве нуклеофильного реагента обусловлен его значительной реакционной способностью, а также данными о том, что взаимодействие его с ароматическими галоидопроизводными не осложняется автокатализом, в отличие от реакции с аминами⁶. При кинетических исследованиях применялась методика, используемая для изучения реакционной способности 4-хлорхинолинов и 9-хлор- β -хинииданов⁷.

Реакция 9-хлоракридинов с метанолятом натрия необратима, протекает с образованием 9-метоксизамещенных акридина (табл. I) и подчиняется кинетическому уравнению второго порядка, о чем свидетельствует постоянство констант скоростей (табл. 2), рассчитанных по уравнению:

$$K = \frac{2,303}{t(a-b)} \cdot \lg \frac{b(a-x)}{a(b-x)}$$

где K – константа скорости реакции ($\text{моль}^{-1}, \text{сек}^{-1}$);

a, b – исходные концентрации метанолята натрия и соответствующих 9-хлоракридинов (M);

x – концентрация 9-метоксиакридинов (M) в момент времени t (сек).

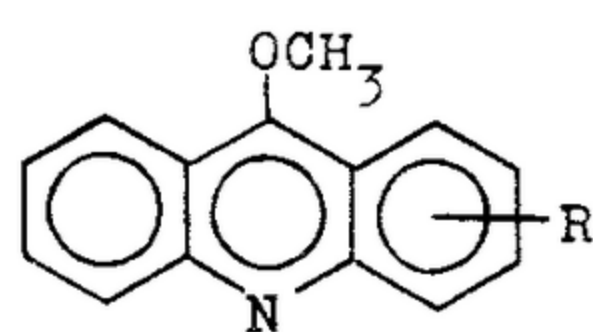
Исследуемая реакция подчиняется уравнению Аррениуса, так для 2-метил-9-хлоракридина это уравнение имеет вид:

$$\lg k = 10,36 - \frac{44,13 \cdot 10^2}{T} \quad (r = 0,996)$$

Существование линейной зависимости между логарифмами констант скоростей и величиной обратной температуры позволило вычислить энергии активации взаимодействия 9-хлоракридинов с метанолятом натрия, которые приведены в табл. 2.

Таблица I

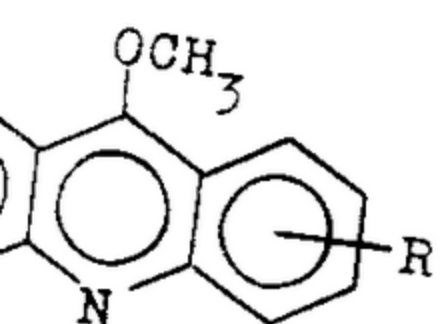
9-метоксипроизводные акридина



Значение R ^{x)}	Выход, %	Т.пл., °C	Найде- но, %: N	Брутто-формула	Вычис- лено, % N
2-CH ₃	84	80-3	6,39	C ₁₅ H ₁₃ NO	6,27
4-CH ₃	78	83-5	6,32	C ₁₅ H ₁₃ NO	6,27
2- Cl	76	I27-8	5,82	C ₁₄ H ₁₀ ClNO	5,74
4- Cl	73	I08-II0	5,86	C ₁₄ H ₁₀ ClNO	5,74
2-OCH ₃	86	I50	5,97	C ₁₅ H ₁₃ NO ₂	5,85
4-OCH ₃	82	I05-6	5,88	C ₁₅ H ₁₃ NO ₂	5,85

x) Растворитель для кристаллизации - бензол

Таблица I
производные акридина



Брутто-формула	Вычислено, % N
$C_{15}H_{13}NO$	6,27
$C_{15}H_{13}NO$	6,27
$C_{14}H_{10}ClNO$	5,74
$C_{14}H_{10}ClNO$	5,74
$C_{15}H_{13}NO_2$	5,85
$C_{15}H_{13}NO_2$	5,85

ализации - бензол

Таблица 2
Кинетические и термодинамические параметры реакции



R	K · 10 ² , моль ⁻¹ сек ⁻¹				E _a кДж/моль
	328 K	333 K	342 K	346 K	
H	0,262 ± 0,002	0,408 ± 0,019	0,815 ± 0,066	1,402 ± 0,028	72,52
2-CH ₃	0,068 ± 0,004	0,124 ± 0,008	0,247 ± 0,020	0,323 ± 0,032	77,36
4-CH ₃	0,033 ± 0,006	0,062 ± 0,002	0,127 ± 0,005	-	75,29
2-Cl	0,832 ± 0,013	2,604 ± 0,194	4,550 ± 0,307	-	58,59
4-Cl	0,720 ± 0,005	1,693 ± 0,138	2,921 ± 0,203	-	57,27
2-OCH ₃	-	0,043 ± 0,007	0,091 ± 0,004	0,126 ± 0,002	78-71
4-OCH ₃	-	0,055 ± 0,005	0,117 ± 0,002	0,188 ± 0,004	79,26
2-NO ₂	13,687 ± 0,021	53,214 ± 1,051	78,060 ± 1,820	-	40,23

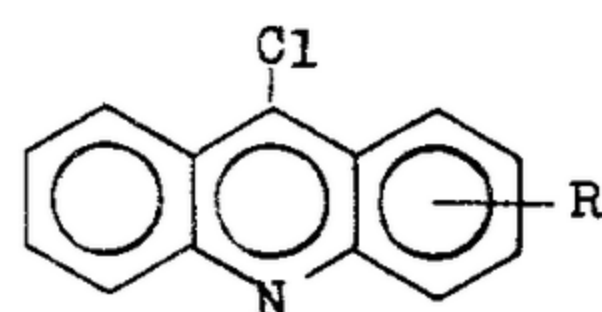
Значения констант скоростей исследуемой реакции зависят от природы и положения заместителя в молекуле 9-хлоракридина. Введение в структуру последнего электроноакцепторных заместителей (особенно NO_2 -группы) приводит к существенному увеличению реакционной способности 9-хлоракридинов. Электронодонорные заместители оказывают противоположный эффект. Установленная закономерность свидетельствует о том, что скорость реакции нуклеофильного замещения хлора метанолем натрия определяется в основном электронной плотностью в реакционном центре. Электронная плотность на атоме углерода в 9-ом положении акридинового цикла, определяющая реакционную способность 9-хлоракридинов, связана с основностью последних, что подтверждается наличием линейной корреляции между логарифмами констант скоростей реакции и величинами pK_a (табл.3,4). Наиболее основные свойства проявляют 9-хлоракридины, содержащие в положениях 2- и 4- метоксигруппу. Замена последних на электроотрицательные атомы хлора приводит к снижению основности названных веществ. Из-за низкой растворимости 2-нитро-9-хлоракридина в 60%-ном водном диоксане измерить его величину pK_a не представилось возможным. Она была рассчитана по уравнению зависимости $\lg k - \text{pK}_a$ (табл.4), полученному методом наименьших квадратов.

Логарифмы констант скоростей исследуемой реакции, энергии активации (E_a) и величины pK_a основной ионизации коррелируются для 2-производных с постоянными заместителями хинолина⁸, а для 4-производных - с σ -константами заместителей акридина, найденными нами ранее⁹ (табл.3,4). Значения реакционных констант (5,575 и 5,471) в уравнениях I и 2 (табл.4) свидетельствуют о высокой чувствительности исследуемой реакционной серии к полярным влияниям заместителей. Положительные значения реакционных констант подтверждает вывод о том, что уменьшение электронной плотности в реакционном центре приводит к увеличению реакционной способности исследуемых веществ.

Существование линейной зависимости между логариф-

Таблица 3

Константы ионизации 9-хлоракридина и
его производных



R	рКа в 60% водном диоксане	Параметры корреляционной зависимости рКа - σ
H	3,29*	
2-CH ₃	3,38	
4-CH ₃	3,45	рКа = 3,34 ± 0,03
2-Cl	3,10	-(1,98 ± 0,21) σ ;
4-Cl	3,06	r = 0,998, s = 0,03
2-OCH ₃	3,56	
4-OCH ₃	3,52	
2- NO ₂	2,68**	

* Средние отклонения значений рКа не превышают
0,08 ед.

** Рассчитано по уравнению № 4 зависимости
lgK - рКа (табл. 4).

Таблица 4

Параметры корреляции $\lg K$ и E_A и σ -констант, $\lg K^{34I}$ - $\lg K^{333}$
и $\lg K^{333}$ - pK_a для реакции 9-хлоракридина и его замещенных с метано-
лятом натрия

Корреляционное уравнение реакции	r	S	№ уравнения
$\lg K^{333} = -2,692 \pm 0,120 + (5,575 \pm 0,308) \cdot \sigma$	0,992	0,058	1
$\lg K^{342} = -2,399 \pm 0,082 + (5,471 \pm 0,436) \cdot \sigma$	0,993	0,091	2
$E_A = 71,20 \pm 0,67 - (71,80 \pm 3,32) \cdot \sigma$	0,980	0,570	3
$\lg K^{333} = 9,505 \pm 0,119 - (3,643 \pm 0,216) pK_a$	0,984	0,118	4
$\lg K^{342} = -0,139 \pm 0,011 + (0,937 \pm 0,031) \lg K^{333}$	0,992	0,009	5

$T_{\text{изокин.}} = 528,2 \text{ К}$

нами констант скоростей реакции при различных температурах (сравнение 5 табл.4) показывает, что исследуемая реакционная серия является изокINETической¹⁰. ИзокINETическая температура (328,2 К), рассчитанная из уравнения 4, лежит выше области температур, при которых проводились кинетические исследования. Это свидетельствует о том, что с повышением температуры чувствительность реакции к структурным изменениям в молекуле уменьшается.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Методика изучения кинетики реакции 9-хлоракридинов с метанолятом натрия.

На холоду в мерной колбе на 50 мл растворяют навески 9-хлоракридинов в 30-40 мл абсолютного метанола, добавляют рассчитанное количество C,01 и метанолята натрия в абсолютном метаноле и доводят метанолом до метки. 5 мл приготовленного раствора реакционной смеси помещают в стеклянные ампулы, запаивают и погружают в термостат с точностью регулирования температуры $\pm 0,1^{\circ}\text{C}$. Концентрации хлоракридинов составляли 0,001-0,025 М, а метанолята натрия от 0,00408 до 0,102 М. За начало реакции принимают время погружения ампулы в термостат. Кинетические исследования проводили при 328,333,342,346 К.

Через определенный промежуток времени ампулу охлаждают и ее содержимое переносят в 10 мл 0,3 н. раствора азотной кислоты. Содержание хлорид-иона определяли по Фольгарду. За окончательный результат при расчете константы скорости реакции брали средние значения из трех опытов, каждый из которых включал 8 измерений. Оценку точности полученных констант скоростей реакции проводили методом математической статистики (надежность 0,95)¹¹.

Потенциометрическое титрование проводили с помощью потенциометра рН-340 со стеклянным и хлорсеребряным электродами в 60%-ном водном диоксане при 298 К. Величину р_{на} рассчитывали как рН в точке 50% нейтрализации.

Литература

- I. Acheson R.M. - 2 nd ed. - N. - Y.: Interscience Publ. - 878 p., (1973).
2. Альберт А. Акридины. - В кн.: Гетероциклические соединения /Под ред. Р.Эльдерфильда.-М.:Изд-во иностр. лит., 4, 373 (1955).
3. Skomiesky S. Review on the syntheses of the 9-substituted acridine (1970- 1976). - Heterocycles, 6, N 7, 987 (1977).
4. Гайдукевич О.М., Бородай І.В. фотометричне визначення лікарських препаратів за допомогою 9-хлоракридину. - Фармац. журн., № 6, 23 (1980).
5. Шемякин Ф.М., Карпов А.Н., Брусенцов А.Н. Аналитическая химия. - М.: Медгиз, ч.II. - 389 с., (1960).
6. Bishop R.R., Gavell E.A., Chapman N.B. Nucleophilic displacement reaction in aromatic systems. - J. Chem. Soc., 17, 437 (1952).
7. Уваров Д.И. Исследование в области производных 9-хининданов. - Дис. ... канд.фармац. наук. - Харьков.-III с., (1974).
8. Справочник химика. - М., Л.: Химия, 3, 964 с., (1964).
9. Безуглый В.Д., Шаповалов В.А., Гайдукевич А.Н. Полярграфическое исследование акридина, 9-хлоракридина и его производных в диметилформамиде. - Химия гетероцикл. соединений, № 12, 1660 (1978).
10. Палы В.А. Основы количественной теории органических реакций, Химия (1967).
11. Комарь Н.П. К вопросу о применении статистики в аналитической химии. - Журн. аналит. химии, 7, №5, 325 (1952).