

Рекомендована д.ф.н., професором Л.А.Шемчуком

УДК 543.257+547.583.5

## РЕАКЦІЙНА ЗДАТНІСТЬ ЗАМІЩЕНИХ 5-НІТРО-9-ХЛОРАКРИДИНІВ

С.Г.Ісаєв, О.М.Свєчникова, О.І.Павлій

Національний фармацевтичний університет

**Визначені константи голізації ( $pK_{BH}^+$ ) 12 заміщених 5-нітро-9-хлоракридинів у змішаному розчиннику етанол-вода при 25°C методом потенціометричного титрування. Досліджений вплив замісників різної природи на основність цих сполук.**

Заміщені 9-хлоракридинів використовуються як вихідні сполуки для синтезу різноманітних біологічно активних похідних: 9-аміно-, 9-гідразино-, 9-феноксакридинів, 9-тіоакридонів тощо [3, 4-6, 10-12, 17-27]. Похідні акридину мають також аналітичне використання як люмінесцентні рН-індикатори [2], внутрішні стандарти у газорідинній хроматографії [7] та використовуються як флуоресцентні барвники для гістологічних досліджень [12].

Незважаючи на їх широке використання в хімії, вплив замісників на реакційну здатність заміщених 5-нітро-9-хлоракридинів раніше не вивчався.

Реакційна здатність сполук цього класу оцінювалась шляхом вивчення кислотно-основних рівноваг (див. схему).

Константи іонізації ( $pK_{BH}^+$ ) кислот, супряжених з заміщеними 5-нітро-9-хлоракридину, визначені методом потенціометричного титрування у змішаному розчиннику етанол-вода (50 мольних відсотків етанолу) при 25°C.

Дані, наведені в таблиці, свідчать, що основність 5-нітро-9-хлоракридинів залежить від природи та положення замісників у молекулі. Введення акцепторних замісників у структуру 5-нітро-9-хлоракридину призводить до послаблення основних властивостей ( $pK_{BH}^+$  зменшується) через зменшення електронної густини на реакційному цент-

рі. Донорні замісники справляють протилежний вплив на основність.

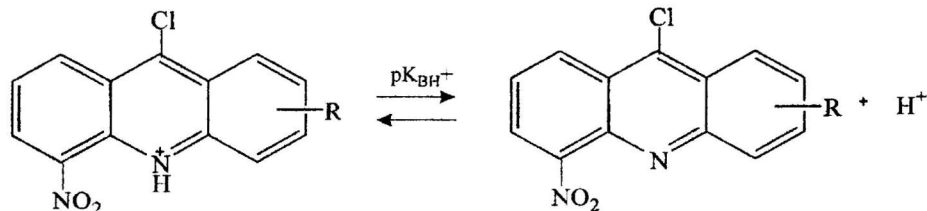
Кількісна оцінка впливу замісників на кислотно-основні властивості заміщених 5-нітро-9-хлоракридинів здійснювалась за рівнянням Гаммета методом кореляційного аналізу. Показано, що кореляція між  $pK_{BH}^+$  та  $\sigma$ -константами замісників статистично не вірогідна ( $r < 0,7$ ) через те, що  $pK_{BH}^+$  4-метоксизаміщеного 9-хлоракридину (IX) знаходиться нижче прямої  $pK_{BH}^+ = a + b\sigma$ . Цей же ефект спостерігається при дослідженні кислотно-основних властивостей 6-хлор-, 6- та 7-нітро-9-хлоракридинів [13], 9-тіоакридонів [14], 9-гідразіноакридинів [16]. Вірогідно, значення  $\sigma$  для замісника 4-ОСН<sub>3</sub> неадекватно описує експериментальні дані, можливо, через існування водневого зв'язку між киснем метоксигрупи та гетероциклічним азотом, що підтверджується даними ІЧ-спектрів [11].

Виключення з кореляції  $pK_{BH}^+$  для 4-метоксизаміщеного 9-хлоракридину (IX) суттєво покращує статистичні характеристики і рівняння стає статистично значущим:

$$pK_{BH}^+ = (3,50 \pm 0,03) - (0,85 \pm 0,02)\sigma$$

$$n=11 \quad r=0,998 \quad S=0,01$$

Невелике значення реакційної константи  $\rho$  свідчить про низьку чутливість реакційного центру (гетероциклічного атома азоту) до впливу замісників у молекулі заміщених 5-нітро-9-хлоракридину. Цікаво відмітити, що введення акцепторної нітрогрупи в положення п'ять 9-хлоракридинів суттєво впливає на реакційний параметр  $\rho$  ( $\rho=0,85$ ) на відміну від  $pK_{BH}^+$ , що на 0,48 одиниць  $pK$  менше від 5-нітро-9-хлоракридинію [13]. Реак-



де R= 1-CH<sub>3</sub> (I); 2-CH<sub>3</sub> (II); 3-CH<sub>3</sub> (III); 4-CH<sub>3</sub> (IV); 3,4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (V); 1-OCH<sub>3</sub> (VI); 2-OCH<sub>3</sub> (VII); 3-OCH<sub>3</sub> (VIII); 4-OCH<sub>3</sub> (IX); 2-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (X); 2-Cl (XI); 4-Cl (XII).

Схема

Таблиця

## Властивості заміщених 5-нітро-9-хлоракридинів

Сполука	Вихід, %	Т.пл. °С**	Знайдено, ***%			Емпірична формула	Вирахувано, %			pK <sub>вн</sub> <sup>+</sup>
			N	C	H		N	C	H	
I	53-60	134-136	10,29	61,80	3,22	C <sub>14</sub> H <sub>9</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	10,27	61,67	3,16	3,54±0,04
II	96	201-203	10,20	61,70	3,20	C <sub>14</sub> H <sub>9</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	10,27	61,67	3,16	3,55±0,02
III	25-28	203-205	10,22	61,62	3,16	C <sub>14</sub> H <sub>9</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	10,27	61,67	3,16	3,55±0,02
IV	89	159-161	10,24	61,72	3,24	C <sub>14</sub> H <sub>9</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	10,27	61,67	3,16	3,53±0,03
V	91	182-185	9,83	62,97	3,92	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	9,77	62,84	3,87	3,59±0,02
VI	8-12	194-196	9,68	58,26	3,24	C <sub>14</sub> H <sub>9</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	9,70	58,25	3,14	3,59±0,02
VII	95	244-245	9,64	58,20	3,11	C <sub>14</sub> H <sub>9</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	9,70	58,25	3,14	3,58±0,04
VIII	83-87	215-218	9,66	58,24	3,21	C <sub>14</sub> H <sub>9</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	9,70	58,25	3,14	3,60±0,03
IX	92	242-245	9,59	58,16	3,17	C <sub>14</sub> H <sub>9</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	9,70	58,25	3,14	3,68±0,03
X	80	205-206	9,34	59,58	3,60	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	9,25	59,52	3,66	3,60±0,03
XI	92	204-208	9,50	53,21	2,14	C <sub>13</sub> H <sub>6</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	9,56	53,27	2,06	3,37±0,02
XII	86	209-211	9,59	53,32	2,14	C <sub>13</sub> H <sub>6</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	9,56	53,27	2,06	3,35±0,04

Примітки.

\* Метилзаміщені 9-хлоракридини (I та III) синтезовані шляхом циклізації 3-нітро-N-(3'-метилфеніл) антранілової кислоти, а метоксизаміщені (VI та VII) — при циклізації 3-нітро-N-(3'-метоксифеніл) антранілової кислоти. Розділення ізомерів здійснювали за методикою [4].

\*\* Сполуки V-VI кристалізують із етанолу, VII-IX — із бензолу, X-XII — із суміші діоксан-вода.

\*\*\* Елементний аналіз проводився на автоматичному аналізаторі М-183 фірми "Hewlett-Packard".

ційні параметри протонування гетероциклічного азоту для досліджених нами заміщених 5-нітро-9-хлоракридинів (I-XII) та вивчених раніше 9-гідразіноакридинів [13, 15] практично співпадають.

#### Експериментальна частина

Дослідження кислотно-основних рівноваг проводили за методикою [1]. Титрант — 0,01 М водний розчин HCl. Концентрація розчинів, що титруються, — 0,005 моль·дм<sup>3</sup> у точці напівнейтралізації. Потенціометричне титрування виконували на іономері ЕВ-74 з використанням скляного (ЕСП-43-074) та хлорсрібного (ЕВЛ-1М) електродів при 25°C. Титрування для кожної сполуки проводили тричі. Оцінку точності одержаних результатів здійснювали методами математичної статистики (надійна ймовірність 0,95) [8].

Для приготування змішаного розчинника використовували бідистилят, вільний від CO<sub>2</sub> та етанол.

Синтез заміщених 5-нітро-9-хлоракридинів (I-XII) здійснювали за методикою [4].

#### ВИСНОВОК

Досліджені кислотно-основні властивості 12 заміщених 5-нітро-9-хлоракридинів у змішаному розчиннику етанол-вода (50 мольних відсотків етанолу) при 25°C методом потенціометричного титрування. Проаналізовано вплив природи та положення замісника на pK<sub>вн</sub><sup>+</sup>. З використанням кореляційного аналізу встановлено зв'язок pK<sub>вн</sub><sup>+</sup> з σ-константами Гаммета, визначений реакційний параметр ρ. Показана невисока чутливість реакційного центру до впливу замісників.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Альберт А., Сержант Е. Константы ионизации кислот и оснований. — М.: Химия, 1964. — С. 214.
2. Бжевольнов Е.А. Люминесцентный анализ неорганических соединений. — М.: Химия, 1983. — 214 с.
3. Гайдукевич А.Н. Синтез, строение, реакционная способность и биологическая активность производных акридина: Автореф. дис. ... д-ра фармац. наук. — Х., 1981. — 379 с.
4. Ісаєв С.Г. // Фармац. журн. — 1999. — №3. — С. 52-54.
5. Ісаєв С.Г. // Ліки. — 2001. — №3/4. — С. 72-74.
6. Ісаєв С.Г., Яременко В.Д., Русакова Н.П. // Фармац. журн. — 2000. — №1. — С. 72-75.
7. Лабораторное руководство по хроматографии и смежным методам. / Пер. с англ. — М.: Мир, 1982. — Т. 1. — 396 с.
8. Львовский Е.Н. Статистические методы построения эмпирических формул. — М., 1988. — С. 41-49.
9. Ляхов С.А., Ляхова Е.А., Мазепа А.В. та ін. // Фізіологічно активні речовини. — 2002. — №1 (33). — С. 30-34.

10. Мартиновский О.О., Панасенко Т.В., Панасенко О.І. // Вісник фармації. — 1999. — №2 (20). — С. 44-46.
11. Мохамед Мохамед Мохмуд Барака. Синтез, физико-химические свойства и биологическая активность тио-, гидразинопроизводных 6-хлор-7-нитроакридина: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук. — Х., 1992. — 19 с.
12. Панасенко А.Н., Омелянчик Л.А., Панасенко Т.В. та ін. // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики. — Запоріжжя., 1988. — Т. 2. — Вип. 2. — С. 60-63.
13. Свечникова Е.Н. // ЖОХ. — 2001. — Т. 71. — Вип. 5. — С. 848-849.
14. Свечникова Е.Н. // ЖОХ. — 1997. — Т. 67. — Вип. 1. — С. 138-140.
15. Свечникова Е.Н. // ЖОХ. — 1998. — Т. 67. — Вип. 6. — С. 1007-1008.
16. Свечникова Е.Н. // ЖОХ. — 1999. — Т. 68. — Вип. 5. — С. 865-866.
17. Amaut L.G., Formosinko S.J. // J. Photochem. Photobiol. — 1993. — Vol. 75, №1. — P. 140-149.
18. Dwojakowska D., Debrowska A., Jankewicz. Proceedings of the 25<sup>th</sup> European Peptide Symposium. Ed. S.Bajucz and F.Hudecz, Akademiai Kiado. — Budapest, 1998. — 632 с.
19. Goa H., Denny W.A., Garg R., Hansch C. // Chem. Biol. Interact. — 1998. — Vol. 27, №3. — P. 157-180.
20. Lyakhov S.A., Suveyzdis Y.I., Litvinova et al. // Pharmazie. — 2000. — Vol. 55, №10. — P. 734-736.
21. Lyakhov S.A., Syveyzdis Y.I., Andronati S.A. et al. // Pharmazie. — 1994. — Vol. 49, №5. — P. 367-368.
22. Otesile E.B., Fagbemi B.O. // Vet. Q. — 1992. — Vol. 14, №3. — P. 88-91.
23. Sutherland I.A., Mounsey A. // Parasitol. — 1992. — Vol. 105, №1. — P. 91-95.
24. Sutherland I.A., Codja V., Moloo S.K. et al. // Trop. Anim. Health Prod. — 1992. — Vol. 24, №3. — P. 157-163.
25. Suveyzdis Y.I. // Chimia. — 1997. — Vol. 52, №7. — P. 530.
26. Szymanska A., Wiczak W., Lankiewicz L. // YTC. — №7. — С. 914-921.
27. Young P.R., Kallenbach N.R. // J. Mol. Biol. — 1981. — Vol. 145, №4. — P. 785-813.

---

УДК 543.257+547.583.5

РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ ЗАМЕЩЕННЫХ 5-НИТРО-9-ХЛОРАКРИДИНОВ

С.Г.Исаев, Е.Н.Свечникова, А.И.Павлий

Определены константы ионизации ( $pK_{BH}^+$ ) 12 замещенных 5-нитро-9-хлоракридинов в смешанном растворителе этанол-вода при 25°C методом потенциометрического титрования. Исследовано влияние заместителей различной природы на основность этих соединений.

---

UDC 543.257+547.583.5

REACTIVON ABILITY OF SUBSTITUTED OF 5-NITRO-9-CHLORACRIDINES

S.G.Isaev, O.M.Svechnikova, O.I.Pavly

The constants of ionization for ( $pK_{BH}^+$ ) 12 substituted 5-nitro-9-chloracridines in mixed ethanol-water solvent at 25°C by potentiometric titration method have been determined. We have investigated the influence of various nature substitutes on the presence of these compounds.